

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536689

(P2004-536689A)

(43) 公表日 平成16年12月9日(2004.12.9)

(51) Int. Cl.⁷

B01J 19/00
G01N 1/00
G01N 1/28
G01N 37/00

F I

B01J 19/00 321
G01N 1/00 101F
G01N 1/00 101L
G01N 37/00 101
G01N 1/28 K

テーマコード (参考)

2G052
4G075

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 251 頁)

(21) 出願番号 特願2002-577099 (P2002-577099)
(86) (22) 出願日 平成14年3月27日 (2002.3.27)
(85) 翻訳文提出日 平成15年9月29日 (2003.9.29)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/009439
(87) 国際公開番号 WO2002/078845
(87) 国際公開日 平成14年10月10日 (2002.10.10)
(31) 優先権主張番号 09/819,105
(32) 優先日 平成13年3月28日 (2001.3.28)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503354871
ハンディーラブ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ミシガン州 48105
アン アーバー プリモス ロード 3
310 スイート 400
(74) 代理人 100059959
弁理士 中村 稔
(74) 代理人 100067013
弁理士 大塚 文昭
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人 100065189
弁理士 穴戸 嘉一
(74) 代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫

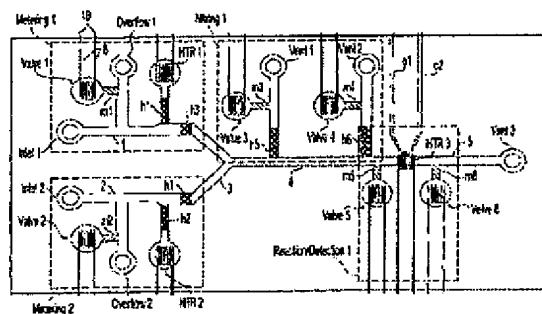
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ流体デバイスの制御に関する方法及びシステム

(57) 【要約】

デジタル型マイクロ流体 (MF) デバイスの動作を制御する方法であって、MFデバイスは、マイクロ液滴を閉じ込めるための安定位置をもつ流路及び内部構成要素を有する構成であり、その制御方法は、マイクロ液滴に動作実行を指定する要求を処理するマイクロ液滴を供給し、前記要求は (i) 選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、(ii) 現在の安定位置から選択された次の安定位置に1以上のマイクロ液滴を移動し、(iii) 選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、(iv) 1以上のマイクロ液滴を混合するの何れかを含み、かつ各マイクロ液滴の処理要求に反応するパターン等に形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、MFデバイスの内部構成要素はMFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす制御信号を生成する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項1】**

デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスの動作を制御する方法であって、MFデバイスは、

（i）1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、

（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、

その制御方法は、

（a）少なくとも1つのマイクロ液滴に少なくとも1つの動作を実行することを指定する1以上のマイクロ液滴処理要求を供給し、前記要求は、

（i）選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、

（ii）現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、

（iii）選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、または、

（iv）1以上のマイクロ液滴を混合する、

の何れかを含み、及び、

（b）各マイクロ液滴処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす制御信号を生成することを特徴とするマイクロ流体デバイスの制御方法。

【請求項2】

前記制御信号は電気信号及び光信号を含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記MFデバイスはさらに、前記MFデバイスの内部センサに反応する外部制御信号を含み、前記制御信号を生成するステップはさらに、

（a）前記MFデバイスの1以上の内部センサに反応する制御信号をセンシングし、かつ、

（b）前記マイクロ液滴命令の実行をモニタできるようにするため、前記センシングされた信号に反応して前記MFデバイスに供給される前記生成信号を調整する、ことを含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記新たなマイクロ液滴を生成するステップは、計量された形式における流体標本から前記新たなマイクロ液滴を分離することをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記新たなマイクロ液滴を生成するステップは、計量された形式における前記MFデバイスにロードされた流体源から前記マイクロ液滴を分離することをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記マイクロ液滴を移動するステップは、前記マイクロ液滴を前記現在の安定位置から前記次の選択された安定位置へ移動させるために、活性状態の前記マイクロ液滴に外力を供給することをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記外力を供給するステップは、前記マイクロ液滴に作用するガス圧力を生成することをさらに含むことを特徴とする請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記2以上のマイクロ液滴を結合するステップは、前記選択された安定位置の隣接に前記

10

20

30

40

50

マイクロ液滴を移動させることをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記マイクロ液滴を混合するステップは、混合を生じさせるのに十分な速度で前記マイクロ液滴を移動させることをさらに含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項10】

供給された各マイクロ液滴の処理要求が、1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含み、

前記アクチュエータ処理要求は、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路に物理的に関連付けられた少なくとも1つの動作を実行することを指定し、

前記マイクロ液滴の処理要求に反応する制御信号に関して生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、

前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作と一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせる、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記アクチュエータ処理要求は、

(i) 制御可能なバルブとして動作する内部構成要素により、選択され制御される流路を開閉し、

(ii) 圧力生成器として動作する内部構成要素により、制御された流路に制御可能なガス圧力を供給し、

(iii) マイクロ液滴の現在のセンサとして動作する内部構成要素により、マイクロ液滴の存在または不存在を選択された流路の選択された位置でセンシングし、または、

(iv) マイクロ液滴の現在のセンサとして動作する内部構成要素により、マイクロ液滴の構成を選択された流路の選択された位置でセンシングする、ことを含むことを特徴とする請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記制御された流路を開閉するステップは、少なくとも1つの熔融材料の標本を熔融することをさらに含み、前記材料標本は、前記制御された流路を閉ざすために位置付け可能であることを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記流路内にガス圧力を供給するステップは、少なくとも前記流路に通じているガスマイクロ貯蔵器を加熱することをさらに含むことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記流路のある位置で、前記マイクロ液滴の存在をセンシングするステップは、前記位置のある領域における熱容量表示をセンシングすることをさらに含むことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記マイクロ液滴の構成をセンシングするステップは、前記MFデバイスに光信号を送信し、かつ、前記MFデバイスから戻る光信号を受信することをさらに含むことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項16】

前記流路内の流体標本から新たなマイクロ液滴を形成するための要求は、

(i) 前記流体標本が前記流路に沿った反対方向に移動することを阻止するため、前記流路を閉じる1以上のアクチュエータ処理要求と、

(ii) 計量された方法で、前記流体標本から新たなマイクロ液滴を搾り出すために制御可能なガス圧力を供給し、かつ、前記選択された位置の順方向に前記新たなマイクロ液滴を進ませる1以上のアクチュエータ処理要求とをさらに含むことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項17】

10

20

30

40

50

前記流路内の 1 以上の新たなマイクロ液滴を移動させる要求は、

(i) 前記流体標本が前記流路に沿った反対方向に移動することを阻止するため、前記流路を閉じる 1 以上のアクチュエータ処理要求と、

(i i) 前記次の安定位置の順方向に前記マイクロ液滴を進ませるため、制御可能なガス圧力器を供給する 1 以上のアクチュエータ処理要求とをさらに含むことを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 18】

(a) 前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップの前に、1 以上のマイクロ液滴処理要求を含むマイクロ液滴処理プログラムを供給し、かつ、前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップは、ある表示された要求を前記供給されたプログラムから選択することをさらに含み、

(b) ある要求を供給し、かつ、どのような要求も選択可能でないことを前記供給されたプログラムが表示するまで、各マイクロ液滴処理要求を伴う信号を生成するステップを繰り返すことを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記マイクロ液滴処理プログラムは、(i) 少なくとも 1 つの流体源から少なくとも 1 つの初期マイクロ液滴を生成するための、及び (i i) 前記初期のマイクロ液滴から少なくとも 1 つの最後のマイクロ液滴を生成するためのマイクロ液滴処理要求を含むことを特徴とする請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 1 以上の付加的なマイクロ液滴を生成するステップの後に、ある付加的なマイクロ液滴の内容を検出するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記内部構成要素は、前記 MF デバイスに対して空間的かつ時間的に局所化された熱を供給する加熱器を含み、かつ、前記制御信号は、前記局所化された加熱器を活性化させるための電気信号を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記内部構成要素は、流路内に配置された少なくとも 1 つの溶融材料の標本を含み、かつ、前記材料標本は、前記材料を溶融する加熱器に関係していることを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記内部構成要素は、少なくとも 1 つのガスマイクロ貯蔵器を有し、かつ、前記ガスマイクロ貯蔵器は、加圧力を生成するガスを加熱するための加熱器に関係していることを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記内部構成要素は、前記 MF デバイスのローカル温度をセンシングする少なくとも 1 つの温度センサを有し、かつ、前記制御信号は、前記温度センサにより生成された信号を含むことを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

少なくとも 1 つの温度センサが、前記 MF デバイスのローカル熱をセンシングするための加熱器に関係していることを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

デジタル型マイクロ流体 (“MF”) デバイスの動作を制御する方法であって、MF デバイスは、

(i) 1 以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための 1 以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を 1 以上有し、かつ、

(i i) 制御信号に反応して、前記 MF デバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた 1 以上の内部構成要素を有する構成であって、その制御方法は、

(a) 少なくとも 1 つのマイクロ液滴に少なくとも 1 つの動作を実行することを指定する

10

20

30

40

50

1以上のマイクロ液滴処理要求を供給し、前記要求は、

(i) 選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、

(ii) 現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、

(iii) 選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、または、

(iv) 1以上のマイクロ液滴を混合する、

の何れかを含み、及び、

供給された各マイクロ液滴の処理要求は、1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含み、そのアクチュエータ処理要求は、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路に物理的に関係する少なくとも1つの動作を実行することを指定し、かつ、前記アクチュエータ処理要求は、

(i) 溶解材料の少なくとも1つの標本を溶解することによって制御可能なバルブとして動作する内部構成要素によって選択され制御された流路を開閉し、前記材料標本は、前記制御された流路をふさぐために位置付けられることが可能で、

(ii) 少なくとも前記流路に通じているガスマイクロ貯蔵器を加熱することにより、圧力生成器として動作する内部構成要素によって選択された流路内の制御可能なガス圧力を供給し、

(iii) 前記位置に関する領域の熱容量表示をセンシングすることにより、マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって、選択された流路の選択された位置でマイクロ液滴の存在または不存在をセンシングし、または、

(iv) 前記MFデバイスに光信号を送信し、かつ、前記MFデバイスから戻る光信号を受信することにより、マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路内の選択された位置で前記マイクロ液滴の構成をセンシングすることを含み、

(b) 各マイクロ液滴の処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす制御信号を生成し、

前記マイクロ液滴の処理要求に反応する制御信号の生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、かつ、

前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作を一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせる、ことを特徴とするマイクロ流体デバイスの制御方法。

【請求項27】

デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスの動作を制御する方法であって、MFデバイスは、

(i) 1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、

(ii) 制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、その制御方法は、

(a) 少なくとも1つのマイクロ液滴に少なくとも1つの動作を実行することを指定する要求を処理する1以上のマイクロ液滴を供給し、前記要求は、

(i) 存在するマイクロ液滴、または計量された形式における流体源から前記新たなマイクロ液滴を分離することによって、選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、

(ii) 前記マイクロ液滴を前記現在の安定位置から前記次の選択された安定位置へ移動させるために活性状態の前記マイクロ液滴にガス圧力を供給することによって、現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、

10

20

30

40

50

(i i i) 前記選択された安定位置の隣接に前記マイクロ液滴を移動させることによって、選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を1以上の新たなマイクロ液滴に結合し、または、

(i v) 薄層状の混合を生じさせるのに十分な速度で前記マイクロ液滴を移動させるための制御信号を生成することによって、1以上のマイクロ液滴を混合する、の何れかを含み、

供給された各マイクロ液滴の処理要求は、1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含み、そのアクチュエータ処理要求は、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路に物理的に関係する少なくとも1つの動作を実行することを指定し、かつ、前記アクチュエータ処理要求は、

(i) 制御可能なバルブとして動作する内部構成要素によって選択され制御された流路を開閉し、

(i i) 圧力生成器として動作する内部構成要素によって選択された流路内の制御可能なガス圧力を供給し、

(i i i) マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路の選択された位置で、マイクロ液滴の存在または不存在をセンシングし、または、

(i v) マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路内の選択された位置で、前記マイクロ液滴の構成をセンシングすることを含み、

(b) 各マイクロ液滴の処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす制御信号を生成し、

前記マイクロ液滴の処理要求に反応する制御信号の生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、かつ、

前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作を一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせる、ことを特徴とするマイクロ流体デバイスの制御方法。

【請求項28】

デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスの化学反応を実行させる方法であって、

(i) MFデバイスは、1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、(i i) 制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、

その制御方法は、

(a) 前記反応にとって必要な反応物を含む1以上の流体試薬を供給し、

(b) 前記MFデバイスに制御信号を供給することによって前記流体試薬から少なくとも1つの最後のマイクロ液滴を生成し、前記マイクロ液滴は、安定位置に位置付けられ、かつ前記反応にとって必要な反応物を有し、

(c) 前記マイクロ液滴を反応することを含むことを特徴とするマイクロ流体デバイスの制御方法。

【請求項29】

前記反応ステップは、前記反応の発生にとって十分な時間を待つことをさらに含むことを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記反応ステップは、前記MFデバイスに制御信号を供給することによって、前記最後のマイクロ液滴を励起させることさらに含むことを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項31】

前記励起ステップは、前記マイクロ液滴を加熱したり光を照射したりすることを含むことを特徴とする請求項30に記載の方法。

10

20

30

40

【請求項32】

前記MFデバイスへ制御信号を供給することによって、前記反応したマイクロ液滴の構成をセンシングするステップをさらに含むことを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項33】

様々な化学反応は、前記サンプル解析を実行することを含むことを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項34】

(a) 少なくとも1つのマイクロ液滴に少なくとも1つの動作を実行することを指定する要求を処理するマイクロ液滴を供給し、前記要求は、

(i) 選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、

(i i) 現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、

(i i i) 選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を1以上の新たなマイクロ液滴に結合し、または、

(i v) 1以上のマイクロ液滴を混合する、

の何れかを含み、かつ、

(b) 各マイクロ液滴の処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす各マイクロ液滴処理要求に関する制御信号を生成する、ことをさらに含むことを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項35】

(a) 前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップの前に、1以上のマイクロ液滴処理要求を含むマイクロ液滴処理プログラムを供給し、かつ、前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップは、ある表示された要求を前記供給されたプログラムから選択することをさらに含み、

(b) ある要求を供給し、かつ、どのような要求も選択可能でないことを前記供給されたプログラムが表示するまで、各マイクロ液滴処理要求を伴う信号を生成するステップを繰り返すことをさらに含むことを特徴とする請求項34に記載の方法。

【請求項36】

供給された各マイクロ液滴の処理要求が、1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含み、

前記アクチュエータ処理要求は、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路に物理的に関連付けられた少なくとも1つの動作を実行することを指定し、

前記マイクロ液滴の処理要求に反応する制御信号に関して生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、

前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作を一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせる、ことを特徴とする請求項34に記載の方法。

【請求項37】

前記アクチュエータ処理要求は、

(i) 制御可能なバルブとして動作する内部構成要素によって選択され制御された流路を開閉し、

(i i) 圧力生成器として動作する内部構成要素によって選択された流路内の制御可能なガス圧力を供給し、

(i i i) マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路の選択された位置で、マイクロ液滴の存在または不存在をセンシングし、または、

(i v) マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路内の選択された位置で、前記マイクロ液滴の構成をセンシングすることを含むことを特徴と

10

20

30

40

50

する請求項36に記載の方法。

【請求項38】

デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスにおいて化学反応を実行する方法であって、
MFデバイスは、

（i）1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、

（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、その制御方法は、

（a）前記反応にとって必要な反応物を含む1以上の流体試薬を供給し、

（b）1以上のマイクロ液滴処理要求を含むマイクロ液滴処理プログラムを供給し、前記マイクロ液滴処理要求は、少なくとも1つのマイクロ液滴に少なくとも1つの動作を実行することを指定し、前記要求は、

（i）選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、

（ii）現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、

（iii）選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を1以上の新たなマイクロ液滴に結合し、または、

（iv）1以上のマイクロ液滴を混合する、
の何れかを含み、

前記マイクロ液滴処理プログラムは、前記MFデバイスに制御信号を供給することによって前記流体試薬から少なくとも1つの最後のマイクロ液滴の生成を供給し、かつ、前記マイクロ液滴は、安定位置に位置付けられかつ前記反応にとって必要な反応物を有し、

（c）前記供給された処理プログラムから表示されたマイクロ液滴処理要求を選択し、

（d）前記MFデバイスに供給される選択されたマイクロ液滴処理要求に関する制御信号を生成し、前記制御信号は、各マイクロ液滴の処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成され、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たし、

（e）ある要求を供給し、かつ、どのような要求も選択可能でないことを前記供給されたプログラムが表示するまで、各マイクロ液滴処理要求を伴う信号を生成するステップを繰り返す、

（f）前記反応の発生にとって十分な時間待つことにより、または前記MFデバイスに制御信号を供給することによって、前記最後のマイクロ液滴を励起させることにより前記マイクロ液滴を反応させ、前記励起は、前記反応の発生を生じさせるのに十分なものであることを含むことを特徴とする化学反応の実行方法。

【請求項39】

デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスに関する動作を制御するためのデータ取得（“DAQ”）システムであって、
MFデバイスは、

（i）1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、

（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、そのシステムは、

（a）前記デジタル制御回路にインタフェースされるMDデバイスに対して制御信号を供給するプログラム可能なデジタル制御回路と、

（b）1以上のマイクロ液滴処理要求を表す格納された命令及びデータを含むプログラム可能なデジタル制御回路にアクセスできるメモリとを有し、前記要求は、

10

20

30

40

50

- (i) 選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、
- (i i) 現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、
- (i i i) 選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を1以上の新たなマイクロ液滴に結合し、または、
- (i v) 1以上のマイクロ液滴を混合する、

の何れかを含み、

前記命令及びデータの実行は、パターン及びシーケンスに制御信号を生成する前記プログラム可能な制御回路を生じさせ、その結果、インタフェースされたMFデバイスの反応性のある内部構成要素は、前記MFデバイスにおけるマイクロ液滴処理要求と一緒に実行するための機能を果たすことを特徴とするデータ取得システム。

10

【請求項40】

インタフェースされたMFデバイスを受信するための少なくとも1つのレセプタクルをさらに含み、前記レセプタクルはプログラム可能な回路とインタフェースされたMFデバイスとの間に制御信号の変換を供給することを特徴とする請求項39に記載のシステム。

【請求項41】

前記プログラム可能なデジタル制御回路は、前記DAQシステムの動作をモニタリングし、かつ制御するために、ユーザに対してアクセス可能なホストコンピュータシステムへのインタフェースをさらに含んでいることを特徴とする請求項39に記載のシステム。

【請求項42】

前記プログラム可能なデジタル制御回路は、

- (a) プロセッサと、
- (b) インタフェースされたMFデバイスに対して信号を生成する前記プロセッサにより制御可能な周辺回路とをさらに含むことを特徴とする請求項39に記載のシステム。

20

【請求項43】

前記周辺回路は、

- (a) インタフェースされたMFデバイスに対して電気制御信号を供給するためのドライバ回路と、
- (b) インタフェースされたMFデバイスから電気制御信号を受信するためのセンサ回路とをさらに含むことを特徴とする請求項42に記載のシステム。

30

【請求項44】

前記周辺回路は、

- (a) インタフェースされたMFデバイスに対して光制御信号を供給するためのドライバ回路と、
- (b) インタフェースされたMFデバイスから光制御信号を受信するためのセンサ回路とをさらに含むことを特徴とする請求項42に記載のシステム。

【請求項45】

前記メモリに格納された命令及びデータは、

- (a) 1以上のマイクロ液滴処理要求を表示する要求データと、
- (b) 要求処理命令とをさらに含み、前記要求処理命令の実行は、前記MFデバイスにおける表示されたマイクロ液滴処理要求を実行するための制御信号を生成するプログラム可能なデジタル制御回路を生じさせることを特徴とする請求項39に記載のシステム。

40

【請求項46】

前記メモリに格納された命令及びデータは、

- (a) インタフェースされたMFデバイス及びそれらの個々の位置にあるマイクロ液滴の識別子を表すマイクロ液滴構成データと、
 - (b) インタフェースされたMFデバイスの内部構成要素の状態を表すデバイス構成データと、
 - (c) 処理要求の完了で構成データを更新状態にする構成更新命令と、
- をさらに含むことを特徴とする請求項45に記載のシステム。

50

【請求項47】

前記要求処理命令は、マイクロ液滴処理要求がマイクロ液滴構成データで構成されているかを検証するための命令をさらに含んでいることを特徴とする請求項46に記載のシステム。

【請求項48】

前記メモリに格納された命令及びデータは、インタフェースされたMFデバイス及びそれらの相互の配置に関する内部構成要素を表すMFデバイス構成データをさらに含むことを特徴とする請求項45に記載のシステム。

【請求項49】

デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスに関するの動作を制御するためのデータ取得（“DAQ”）システムであって、

MFデバイスは、

（i）1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、

（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、

そのシステムは、

（a）前記デジタル制御回路にインタフェースされるMDデバイスに対して制御信号を供給するプログラム可能なデジタル制御回路と、

（b）（I）

（i）制御可能なバルブとして動作する内部構成要素によって選択され制御された流路を開閉し、

（ii）圧力生成器として動作する内部構成要素によって選択された流路内の制御可能なガス圧力を供給し、

（iii）マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路の選択された位置で、マイクロ液滴の存在または不存在をセンシングし、または、

（iv）マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路内の選択された位置で、前記マイクロ液滴の構成をセンシングすることを含む、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路と物理的に関係した少なくとも1つの動作を実行することを指定するアクチュエータ処理要求と、

（II）1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含む1以上のマイクロ液滴処理要求を表す格納された命令及びデータを含むプログラム可能なデジタル制御回路にアクセスできるメモリとを有し、

前記マイクロ液滴処理要求は、少なくとも1つのマイクロ液滴で少なくとも1つの動作を実行することを指定し、前記要求は、

（i）選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、

（ii）現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、

（iii）選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を1以上の新たなマイクロ液滴に結合し、または、

（iv）1以上のマイクロ液滴を混合する、

の何れかを含み、

前記命令及びデータの実行は、パターン及びシーケンスに制御信号を生成する前記プログラム可能な制御回路を生じさせ、その結果、インタフェースされたMFデバイスの反応性のある内部構成要素は、前記MFデバイスにおけるマイクロ液滴処理要求と一緒に実行するための機能を果たし、かつ、

前記制御信号に関して生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作と一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のあ

10

20

30

40

50

る内部構成要素を生じさせる、ことを特徴とするデータ取得システム。

【請求項50】

前記プログラム可能なデジタル制御回路は、

(a) プロセッサと、

(b) インタフェースされたMFデバイスに対して信号を生成する前記プロセッサにより制御可能な周辺回路とをさらに含むことを特徴とする請求項49に記載のシステム。

【請求項51】

前記メモリに格納された命令及びデータは、

(a) インタフェースされたMFデバイス及びそれらの相互の配置に関する内部構成要素を表すMFデバイス構成データと、

(b) インタフェースされたMFデバイスの内部構成要素の状態を表すMFデバイス構成データと、

(c) インタフェースされたMFデバイス及びそれらの個々の位置にあるマイクロ液滴の識別子を表すマイクロ液滴構成データと、

(d) 前記マイクロ液滴が前記マイクロ液滴構成データを参照することによって特定される1以上のマイクロ液滴処理要求を表す要求データと、

(e) 前記アクチュエータが前記MFデバイス構造データを参照することによって特定される1以上のアクチュエータ処理要求を表すマイクロ液滴処理要求データと、

(f) 要求処理命令であって、前記要求処理命令の実行が、

(i) マイクロ液滴処理要求が、前記マイクロ液滴構成データで構成されていることを検証するために、

(i i) アクチュエータ処理要求が、前記MFデバイス構成データで構成されていることを検証するために、

(i i i) 前記要求データによって表された、前記マイクロ液滴及びアクチュエータ処理要求に関する制御信号を生成するために、

(i v) 各処理要求の完了で、前記マイクロ液滴構成及び前記MFデバイス構成データを更新するために、

前記プログラム可能なデジタル制御回路を生じさせることをさらに含むこと特徴とする請求項49に記載のシステム。

【請求項52】

請求項1に記載の方法を実行するためのデータ取得システムを生じさせるコード化された命令を含むコンピュータ読み出し可能な媒体。

【請求項53】

請求項26に記載の方法を実行するためのデータ取得システムを生じさせるコード化された命令を含むコンピュータ読み出し可能な媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マイクロ流体デバイスの分野に関するものである。さらに詳しくは、本発明は、規定された一連の構成を介して離散的な超小型液滴を動かすことにより動作する超小型流体デバイスに関する制御方法、制御システム、及び制御ソフトウェアに向けられる。

【背景技術】

【0002】

本技術分野において、マイクロ／ナノ テクノロジーデバイスは、所望の機能を様々に形成するために一緒になりながら1 μ mから1 μ mの1／100のスケールの構成要素を有するデバイスであるとして知られている。特に、マイクロ流体デバイスは、化学または生化学に関する反応や解析を実行する機能を共同的に作用することによって処理する流体形成マイクロ／ナノ テクノロジーデバイスである。

【0003】

従来のマイクロ流体デバイスは、連続するか比較的大きいかの何れかである標本における

10

20

30

40

50

微小規模の流路及び仕切りを通して流出する流体を基にしているのが殆どである。流体の流出は、常に、電気浸透かつ電気泳動力によって開始され制御される。例えば、1997年4月27日に発行された“Apparatus and Methods for Controlling Fluid Flow in Microchannels”という題目の米国特許番号5632876号公報、1999年11月30日に発行された“Flow Control in Microfluidics Devices by Controlled Bubble Formation”という題目の米国特許番号5992820号公報、1997年6月10日に発行された“Method and Apparatus for the Detection of an Analyte Utilizing Mesoscale Flow Systems”という題目の米国特許番号5637469号公報、1998年9月1日に発行された“Variable Control of Electroosmotic and/or Electrophoretic Forces Within a Fluid-Containing Structure Via Electrical Forces”という題目の米国特許番号5800690号公報、及び1999年12月14日に発行された“Methods and Systems for Monitoring and Controlling Fluid Flow Rates in Microfluidic Systems”という題目の米国特許番号6001231号公報を参照されたい。

10

【0004】

前記デバイスは、とりわけ、流れに基づく設計の優位性によって多量の反応物質を要求し、しかも電気浸透かつ電気泳動力による流体制御が危険性を有しかつ、小型携帯制御デバイスにおいて生成することが困難な比較的大きな電圧を要求するのが普通であることから、比較的不利といえる。このようなテクノロジーに基づくマイクロ流体デバイスに関する制御デバイスは、少なくともデスクトップサイズよりは大きなものとなる。

【0005】

マイクロ流体デバイスに関するより有利なテクノロジーは、1またはそれ以上の発明者または本出願その他によって開発されてきた。この有利なテクノロジーは、圧力及び電気以外の他の動力に大きく依存することにより、微小規模な流路にある（“マイクロ液滴”として知られた）流体のとても小さな標本を動作させる。これらのデバイスは、少量の試薬が要求される場合、及び標準的な超小型電子技術の構成要素による出力の小電圧により電気以外の動力が生成される場合に有利である。すなわち、2000年5月2日に発行された“Microscale Devices And Reactions In Microscale Devices”という表題の米国特許番号6057149号公報、2000年4月11日に発行された“Thermal Microvalves in a Fluid Flow Method”という表題の米国特許番号6048734号公報、および2000年10月10日に発行された米国特許番号6130098号公報を参照されたい。

20

30

【0006】

しかしながら、本発明の知識に対し、このようなデバイスの本質的な有効性を活用するマイクロ液滴に基づくマイクロ流体デバイスに関して良く構成された制御システムがまったく提供されていない。

【0007】

ここで、本章または任意の章における引用あるいは同一の参考文献は、本発明の先行技術として利用可能であると解釈されないであろう。

【0008】

（発明の概要）

本発明の目的の1つは、本技術分野における不都合を解消し、かつマイクロ液滴に基づくマイクロ流体デバイスの本質的な有効性を活用するための制御方法及びシステムを提供することである。このようなマイクロ流体デバイスの構成及び属性であるため、本発明の方法及びシステムは、完全に掌握される実施例から高スループットな反応及び解析を実現するための研究レベルの実施例までという広範囲な実施例を実行する。さらに、このようなマイクロ流体デバイスの構成及び属性であるため、本発明の方法及びシステムは、ユーザの制御により、コンピュータプログラミングに類似した方法で様々な反応及び解析を実行する。

40

【0009】

このように、本発明の幾つかの目的の1つには、プログラム制御可能なシステム、及び“デジタル”マイクロ流体デバイスとして既知のソフトウェアの側面を有している。好まし

50

いマイクロ流体デバイス自身の設計に影響を及ぼすと判断されるこの制御システムは、全体的でかつ高レベルのデバイス制御が、意図された解析反応を実行するための特定のデバイスを生じさせる一連の基本機能として組織される一方で、詳細でかつ低レベルのデバイス制御が少数の基本制御機能で組織されるというような、全体として階層的な設計である。このため、本発明の制御システムは、デジタルマイクロ流体デバイスや意図された反応における多くの異なるタイプに適用できるものである。また、様々に複雑なデバイスに拡張性があり、プログラムとして単純で経済的といえる。

【0010】

第1の実施例の場合、本発明は、デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスの動作を制御する方法であって、MFデバイスは、（i）1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、その制御方法は、（a）少なくとも1つのマイクロ液滴に少なくとも1つの動作を実行することを指定する1以上のマイクロ液滴処理要求を供給し、前記要求は、（i）選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、（ii）現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、（iii）選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、または、（iv）1以上のマイクロ液滴を混合する、の何れかを含み、及び、（b）各マイクロ液滴処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす制御信号を生成することを特徴とするマイクロ流体デバイスの制御方法を含んでいる。

【0011】

特に、第1の実施形態では、前記制御信号は電気信号及び光信号を含み、前記新たなマイクロ液滴を生成するステップは、計量された形式における流体標本から前記新たなマイクロ液滴を分離することをさらに含み、前記新たなマイクロ液滴を生成するステップは、計量された形式における前記MFデバイスにロードされた流体源から前記マイクロ液滴を分離することをさらに含み、前記マイクロ液滴を移動するステップは、前記マイクロ液滴を前記現在の安定位置から前記次の選択された安定位置へ移動させるために、活性状態の前記マイクロ液滴に外力を供給することをさらに含み、前記外力を供給するステップは、前記マイクロ液滴に作用するガス圧力を生成することをさらに含み、前記2以上のマイクロ液滴を結合するステップは、前記選択された安定位置の隣接に前記マイクロ液滴を移動させることをさらに含み、前記マイクロ液滴を混合するステップは、混合を生じさせるのに十分な速度で前記マイクロ液滴を移動させることをさらに含んでいる。

【0012】

さらに、第1の実施形態では、前記MFデバイスはさらに、前記MFデバイスの内部センサに反応する外部制御信号を含み、前記制御信号を生成するステップはさらに、（a）前記MFデバイスの1以上の内部センサに反応する制御信号をセンシングし、かつ、（b）前記マイクロ液滴命令の実行をモニタできるようにするため、前記センシングされた信号に反応して前記MFデバイスに供給される前記生成信号を調整することを含んでいる。

【0013】

さらに第1の実施形態では、供給された各マイクロ液滴の処理要求が、1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含み、前記アクチュエータ処理要求は、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路に物理的に関連付けられた少なくとも1つの動作を実行することを指定し、前記マイクロ液滴の処理要求に反応する制御信号に関して生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作を一緒に実行するための

機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせることを特徴としている。

【0014】

また、前記アクチュエータ処理要求は、(i) 制御可能なバルブとして動作する内部構成要素により、選択され制御される流路を開閉し、(ii) 圧力生成器として動作する内部構成要素により、制御された流路に制御可能なガス圧力を供給し、(iii) マイクロ液滴の現在のセンサとして動作する内部構成要素により、マイクロ液滴の存在または不存在を選択された流路の選択された位置でセンシングし、または、(iv) マイクロ液滴の現在のセンサとして動作する内部構成要素により、マイクロ液滴の構成を選択された流路の選択された位置でセンシングすることを含むことを特徴としている。

10

【0015】

さらに、第1の実施形態では、前記制御された流路を開閉するステップは、少なくとも1つの溶融材料の標本を溶融することをさらに含み、前記材料標本は、前記制御された流路を開閉するために位置付け可能であることを特徴とし、前記流路内にガス圧力を供給するステップは、少なくとも前記流路に通じているガスマイクロ貯蔵器を加熱することをさらに含み、前記流路のある位置で、前記マイクロ液滴の存在をセンシングするステップは、前記位置のある領域における熱容量表示をセンシングすることをさらに含み、前記マイクロ液滴の構成をセンシングするステップは、前記MFデバイスに光信号を送信し、かつ、前記MFデバイスから戻る光信号を受信することをさらに含み、前記流路内の流体標本から新たなマイクロ液滴を形成するための要求は、(i) 前記流体標本が前記流路に沿った反対方向に移動することを阻止するため、前記流路を開じる1以上のアクチュエータ処理要求と、(ii) 計量された方法で、前記流体標本から新たなマイクロ液滴を搾り出すために制御可能なガス圧力を供給し、かつ、前記選択された位置の順方向に前記新たなマイクロ液滴を進ませる1以上のアクチュエータ処理要求とをさらに含み、前記流路内の1以上の新たなマイクロ液滴を移動させる要求は、(i) 前記流体標本が前記流路に沿った反対方向に移動することを阻止するため、前記流路を開じる1以上のアクチュエータ処理要求と、

20

(ii) 前記次の安定位置の順方向に前記マイクロ液滴を進ませるため、制御可能なガス圧力器を供給する1以上のアクチュエータ処理要求とをさらに含んでいる。

【0016】

加えて、第1の実施形態は、(a) 前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップの前に、1以上のマイクロ液滴処理要求を含むマイクロ液滴処理プログラムを供給し、かつ、前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップは、ある表示された要求を前記供給されたプログラムから選択することをさらに含み、(b) ある要求を供給し、かつ、どのような要求も選択可能でないことを前記供給されたプログラムが表示するまで、各マイクロ液滴処理要求を伴う信号を生成するステップを繰り返すことを含んでいる。そして、前記1以上の付加的なマイクロ液滴を生成するステップの後に、ある付加的なマイクロ液滴の内容を検出するステップをさらに含み、前記マイクロ液滴処理プログラムは、(i) 少なくとも1つの流体源から少なくとも1つの初期マイクロ液滴を生成するための、及び(ii) 前記初期のマイクロ液滴から少なくとも1つの最後のマイクロ液滴を生成するためのマイクロ液滴処理要求を含んでいる。

30

40

【0017】

さらに、第1の実施形態では、前記内部構成要素は、前記MFデバイスに対して空間的かつ時間的に局所化された熱を供給する加熱器を含み、かつ、前記制御信号は、前記局所化された加熱器を活性化させるための電気信号を含み、前記内部構成要素は、流路内に配置された少なくとも1つの溶融材料の標本を含み、かつ、前記材料標本は、前記材料を溶融する加熱器に関係していることを特徴とし、前記内部構成要素は、少なくとも1つのガスマイクロ貯蔵器を有し、かつ、前記ガスマイクロ貯蔵器は、加圧力を生成するガスを加熱するための加熱器に関係していることを特徴とし、前記内部構成要素は、前記MFデバイスのローカル温度をセンシングする少なくとも1つの温度センサを有し、かつ、前記制御

50

信号は、前記温度センサにより生成された信号を含むことを特徴とし、少なくとも1つの温度センサが、前記MFデバイスのローカル熱をセンシングするための加熱器に関係していることを特徴としている。

【0018】

第2の実施形態では、デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスの化学反応を実行させる方法であって、（i）MFデバイスは、1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、その制御方法は、（a）前記反応にとって必要な反応物を含む1以上の流体試薬を供給し、（b）前記MFデバイスに制御信号を供給することによって前記流体試薬から少なくとも1つの最後のマイクロ液滴を生成し、前記マイクロ液滴は、安定位置に位置付けられ、かつ前記反応にとって必要な反応物を有し、（c）前記マイクロ液滴を反応することを含んでいる。

10

【0019】

特に、第2の実施形態では、前記反応ステップは、前記反応の発生にとって十分な時間を待つことをさらに含み、前記反応ステップは、前記MFデバイスに制御信号を供給することによって、前記最後のマイクロ液滴を励起させることさらに含み、前記励起ステップは、前記マイクロ液滴を加熱したり光を照射したりすることを含み、前記MFデバイスへ制御信号を供給することによって、前記反応したマイクロ液滴の構成をセンシングするステップをさらに含み、様々な化学反応は、前記サンプル解析を実行することを含んでいる。

20

【0020】

さらに、第2の実施形態では、（a）少なくとも1つのマイクロ液滴に少なくとも1つの動作を実行することを指定する要求を処理するマイクロ液滴を供給し、前記要求は、（i）選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、（ii）現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、（iii）選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、または、（iv）1以上のマイクロ液滴を混合する、の何れかを含み、かつ、（b）各マイクロ液滴の処理要求に反応するパターン及びシーケンスに形成される制御信号を生成して前記MFデバイスに供給し、その結果、前記制御信号に反応するMFデバイスの内部構成要素は、前記MFデバイスにおいて要求されたマイクロ液滴処理を一緒に実行するための機能を果たす各マイクロ液滴処理要求に関する制御信号を生成することをさらに含んでいる。

30

【0021】

さらに、第2の実施形態では、（a）前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップの前に、1以上のマイクロ液滴処理要求を含むマイクロ液滴処理プログラムを供給し、かつ、前記マイクロ液滴処理要求を供給するステップは、ある表示された要求を前記供給されたプログラムから選択することをさらに含み、（b）ある要求を供給し、かつ、どのような要求も選択可能でないことを前記供給されたプログラムが表示するまで、各マイクロ液滴処理要求を伴う信号を生成するステップを繰り返すことをさらに含んでいる。

40

【0022】

また、供給された各マイクロ液滴の処理要求が、1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含み、前記アクチュエータ処理要求は、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路に物理的に関連付けられた少なくとも1つの動作を実行することを指定し、前記マイクロ液滴の処理要求に反応する制御信号に関して生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作を一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせることを特徴としている。

【0023】

50

また、前記アクチュエータ処理要求は、(i) 制御可能なバルブとして動作する内部構成要素によって選択され制御された流路を開閉し、(ii) 圧力生成器として動作する内部構成要素によって選択された流路内の制御可能なガス圧力を供給し、(iii) マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路の選択された位置で、マイクロ液滴の存在または不存在をセンシングし、または、(iv) マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路内の選択された位置で前記マイクロ液滴の構成をセンシングすることを含んでいる。

【0024】

第3の実施形態では、本発明は、デジタル型マイクロ流体 (“MF”) デバイスに関するの動作を制御するためのデータ取得 (“DAQ”) システムであって、MFデバイスは、
(i) 1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、(ii) 制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、そのシステムは、(a) 前記デジタル制御回路にインタフェースされるMDデバイスに対して制御信号を供給するプログラム可能なデジタル制御回路と、(b) 1以上のマイクロ液滴処理要求を表す格納された命令及びデータを含むプログラム可能なデジタル制御回路にアクセスできるメモリとを有し、前記要求は、(i) 選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、(ii) 現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、(iii) 選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、または、(iv) 1以上のマイクロ液滴を混合する、の何れかを含み、前記命令及びデータの実行は、パターン及びシーケンスに制御信号を生成する前記プログラム可能な制御回路を生じさせ、その結果、インタフェースされたMFデバイスの反応性のある内部構成要素は、前記MFデバイスにおけるマイクロ液滴処理要求と一緒に実行するための機能を果たすことを特徴としている。

【0025】

特に、第3の実施形態では、本発明は、インタフェースされたMFデバイスを受信するための少なくとも1つのレセプタクルをさらに含み、前記レセプタクルはプログラム可能な回路とインタフェースされたMFデバイスとの間に制御信号の変換を供給することの特徴とし、前記プログラム可能なデジタル制御回路は、前記DAQシステムの動作をモニタリングしかつ制御するために、ユーザに対してアクセス可能なホストコンピュータシステムへのインタフェースをさらに含んでいることを特徴とし、前記プログラム可能なデジタル制御回路は、(a) プロセッサと、(b) インタフェースされたMFデバイスに対して信号を生成する前記プロセッサにより制御可能な周辺回路とをさらに含むことを特徴とし、前記周辺回路は、(a) インタフェースされたMFデバイスに対して電気制御信号を供給するためのドライバ回路と、(b) インタフェースされたMFデバイスから電気制御信号を受信するためのセンサ回路とをさらに含むことを特徴とし、前記周辺回路は、(a) インタフェースされたMFデバイスに対して光制御信号を供給するためのドライバ回路と、(b) インタフェースされたMFデバイスから光制御信号を受信するためのセンサ回路とをさらに含むことを特徴としている。

【0026】

さらに、第3の実施形態では、前記メモリに格納された命令及びデータは、(a) 1以上のマイクロ液滴処理要求を表示する要求データと、(b) 要求処理命令とをさらに含み、前記要求処理命令の実行は、前記MFデバイスにおける表示されたマイクロ液滴処理要求を実行するための制御信号を生成するプログラム可能なデジタル制御回路を生じさせることを特徴とし、前記メモリに格納された命令及びデータは、(a) インタフェースされたMFデバイス及びそれらの個々の位置にあるマイクロ液滴の識別子を表すマイクロ液滴構成データと、(b) インタフェースされたMFデバイスの内部構成要素の状態を表すデバイス構成データと、(c) 処理要求の完了で構成データを更新状態にする構成更新命令と、をさらに含むことを特徴としている。

10

20

30

40

【0027】

さらに、第3の実施形態では、前記要求処理命令は、マイクロ液滴処理要求がマイクロ液滴構成データで構成されているかを検証するための命令をさらに含んでいることを特徴とし、前記メモリに格納された命令及びデータは、インタフェースされたMFデバイス及びそれらの相互の配置に関する内部構成要素を表すMFデバイス構成データをさらに含むことを特徴としている。

【0028】

第4の実施形態では、デジタル型マイクロ流体（“MF”）デバイスに関するの動作を制御するためのデータ取得（“DAQ”）システムであって、MFデバイスは、（i）1以上のマイクロ液滴を閉じ込めるための1以上の流路を有し、前記流路は前記マイクロ液滴にとっての安定位置を1以上有し、かつ、（ii）制御信号に反応して、前記MFデバイスを制御しかつモニタリングするための前記流路と機能的に関連付けられた1以上の内部構成要素を有する構成であって、そのシステムは、（a）前記デジタル制御回路にインタフェースされるMDデバイスに対して制御信号を供給するプログラム可能なデジタル制御回路と、（b）（I）（i）制御可能なバルブとして動作する内部構成要素によって選択され制御された流路を開閉し、（ii）圧力生成器として動作する内部構成要素によって選択された流路内の制御可能なガス圧力を供給し、（iii）マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路の選択された位置でマイクロ液滴の存在または不存在をセンシングし、または、（iv）マイクロ液滴存在センサとして動作する内部構成要素によって選択された流路内の選択された位置で前記マイクロ液滴の構成をセンシングすることを含む、前記MFデバイスの少なくとも1つの流路と物理的に関係した少なくとも1つの動作を実行することを指定するアクチュエータ処理要求と、（II）1以上のアクチュエータ処理要求をさらに含む1以上のマイクロ液滴処理要求とを表す格納された命令及びデータを含むプログラム可能なデジタル制御回路にアクセスできるメモリとを有し、前記マイクロ液滴処理要求は、少なくとも1つのマイクロ液滴で少なくとも1つの動作を実行することを指定し、前記要求は、（i）選択された安定位置で、1以上の新たなマイクロ液滴を形成し、または、（ii）現在の安定位置から選択された次の安定位置に、1以上のマイクロ液滴を移動し、または、（iii）選択された安定位置で、2以上のマイクロ液滴を結合して1以上の新たなマイクロ液滴にする、または、（iv）1以上のマイクロ液滴を混合する、の何れかを含み、前記命令及びデータの実行は、パターン及びシーケンスに制御信号を生成する前記プログラム可能な制御回路を生じさせ、その結果、インタフェースされたMFデバイスの反応性のある内部構成要素は、前記MFデバイスにおけるマイクロ液滴処理要求を一緒に実行するための機能を果たし、かつ、前記制御信号に関して生成されたパターン及びシーケンスは、前記マイクロ液滴の処理要求に関する各アクチュエータ処理要求に反応するサブパターン及びサブシーケンスをさらに含み、前記各アクチュエータ処理要求に反応する制御信号のサブパターン及びサブシーケンスは、前記要求動作を一緒に実行するための機能を果たすMFデバイスの反応性のある内部構成要素を生じさせることを特徴としている。

【0029】

特に第4の実施形態では、前記プログラム可能なデジタル制御回路は、（a）プロセッサと、（b）インタフェースされたMFデバイスに対して信号を生成する前記プロセッサにより制御可能な周辺回路とをさらに含むことを特徴としている。

【0030】

また、第4の実施形態では、前記メモリに格納された命令及びデータは、（a）インタフェースされたMFデバイス及びそれらの相互の配置に関する内部構成要素を表すMFデバイス構成データと、（b）インタフェースされたMFデバイスの内部構成要素の状態を表すMFデバイス構成データと、（c）インタフェースされたMFデバイス及びそれらの個々の位置にあるマイクロ液滴の識別子を表すマイクロ液滴構成データと、（d）前記マイクロ液滴が前記マイクロ液滴構成データを参照することによって特定される1以上のマイクロ液滴処理要求を表す要求データと、（e）前記アクチュエータが前記MFデバイス構

10

20

30

40

50

造データを参照することによって特定される1以上のアクチュエータ処理要求を表すマイクロ液滴処理要求データと、(f)要求処理命令であって、前記要求処理命令の実行が、(i)マイクロ液滴処理要求が、前記マイクロ液滴構成データで構成されていることを検証するために、(ii)アクチュエータ処理要求が、前記MFデバイス構成データで構成されていることを検証するために、(iii)前記要求データによって表された、前記マイクロ液滴及びアクチュエータ処理要求に関する制御信号を生成するために、(iv)各処理要求の完了で、前記マイクロ液滴構成及び前記MFデバイス構成データを更新するために、前記プログラム可能なデジタル制御回路を生じさせることをさらに含むこと特徴としている。

【0031】

第5の実施形態では、本発明は、本発明の方法を実行するためのデータ取得システムを生じさせるコード化された命令を含むコンピュータ読み出し可能な媒体を含んでいる。

【0032】

さらに、本発明は、前記引用した実施形態と同様に、これら実施形態の特定の側面及び他の実施形態の特定の側面を有するすべての組合せを含んでいる。さらに、本発明は、これら実施形態及び側面のサブコンビネーションを含んでいる。また、本発明は、前記記載した方法のいずれかを実行するためのシステムを含んで理解され、これらのシステムは、後述する好ましい階層的構造を有している。

【0033】

また、本発明は、例えば、データ取得ボード単体、またはユーザインタフェースハードウェアの組合せにおいて、ソフトウェアの組合せにおいて、マイクロ流体プロセッサ記述データの組合せ等におけるこれらシステムのコンビネーション及びサブコンビネーションを含んでいる。また、本発明は、必要な記述及び状態データに沿って、本発明の方法を実行するプログラムを格納したコンピュータ読み出し可能な媒体またはコンピュータメモリを含んでいる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

後述する<好ましいマイクロ流体デバイス>の節は、本発明のシステム及び方法により制御された好ましいマイクロ流体デバイスについての概略を説明する。後述する<好ましい制御システム及び方法>の節は、好ましいマイクロ流体デバイスの特徴からみたこれらシステム及び方法の好ましい実施例について説明する。後述する<好ましい熱制御された実施例>の節は、好ましい熱制御されたマイクロ流体デバイスと、それらのより好ましい制御システム及び方法についてさらに詳しく説明する。さらに、<好ましい熱制御された実施例>の節は、付加的な実施例について説明する。

【0035】

<好ましいマイクロ流体デバイス>

本発明のシステム及び方法は、“デジタル”として引用される方法で動作するマイクロ流体デバイスを制御する。本小節では、“デジタル”マイクロ流体デバイスの全体的な特徴をまず説明し、続いて好ましい熱制御型“デジタル”マイクロ流体デバイスを説明する。

【0036】

(デジタルマイクロ流体デバイス)

マイクロ流体デバイスは、断面積の範囲として一般的なおよそ10乃至50 μm (マイクロメータ)から、およそ100乃至1000 μm であり、かつ、およそ1cm(センチメートル)からおよそ20cmまでの線形範囲を有する通常は平らな基板上または基板内に形成される流路及び仕切り内の流体試薬を操作することによって、化学または生化学に関する反応や解析を実行する。デバイスを通った入力貯蔵器から出口ポートへの連続流出または動作の間中、デバイスの流路及び仕切りを実質的に一杯に満たす流体標本の半連続流出の何れかとして、流体試薬がそのデバイスの流路及び仕切りを流れて流出するとき、マイクロ流体デバイスはそれらを操作する。あるいはまた、好ましいマイクロ流体デバイスは、ある規模の大きさ、または、例えばおよそ1~20mm(ミリメートル)またはそれより

10

20

30

40

50

も小さなデバイスの寸法よりもかなり小さい長さを有することによって特徴付けられる分離かつ分散したマイクロ液滴としての流体試薬を操作する。したがって、この間、流体試薬は、好ましいマイクロ流体デバイスの流路及び仕切りでかなり自由である。

例えば、マイクロ液滴は、およそ 1 nl (ナノリットル) から $1\text{ }\mu\text{ l}$ (マイクロリットル) までの量を有する。例えば、 $10\text{ }\mu\text{ m} \times 100\text{ }\mu\text{ m} \times 1\text{ mm}$ の大きさのマイクロ液滴は、 1 nl の量を有し、 $100\text{ }\mu\text{ m} \times 1000\text{ }\mu\text{ m} \times 10\text{ mm}$ の大きさのマイクロ液滴は、 $1\text{ }\mu\text{ l}$ の量を有する。好ましくは、各マイクロ流体デバイスは、あらかじめ選択された大きさまたは量を有した数個のみのマイクロ液滴を操作する。

【0037】

ここで用いられかつ理解される語としての“デジタル”マイクロ流体デバイスは、分離かつ区別可能なマイクロ液滴としての流体反応物を管理し操作する後者の好ましいタイプである。各マイクロ液滴が、そのあらかじめ定義された位置の一つに存在するか、またはこれらあらかじめ定義された位置の間を移動する何れかであるため、デジタルマイクロ流体デバイスの流路及び仕切りは、あらかじめ定義された複数の位置を有している。“安定”位置として知られるこの定義された位置は、マイクロ液滴が移動しかつ安定して存在し得る位置であり、流路及び仕切りの構成と配置、またはそこに生じた力によって生成される。他のマイクロ液滴が他の安定位置の間で移動しているにもかかわらず、あるマイクロ液滴は、安定位置で動かずに存在する。安定位置は、例えば、マイクロ液滴を駆動する力が消滅させられその結果マイクロ液滴が固定するようになるか、特別な力が通過のために要求されその結果このような特別の力がない中にあるマイクロ液滴が固定して残っているか、マイクロ液滴上に作用する力がネット駆動力を全く残さずにバランスしているような領域で生じる。それに反して、流路を通して流出する連続または半連続の流体を操作する残りの好ましいタイプのマイクロ流体デバイスは、“アナログ”デバイスとしてみなされる。

【0038】

デジタルマイクロ流体デバイスにおける反応物は、安定位置及び安定位置の遷移でのマイクロ液滴の在留で特定される。例えば、安定位置間での動作中、流体貯蔵器から新たなマイクロ液滴を計測することによって、または2またはそれ以上のマイクロ液滴を1つの新たなマイクロ液滴に混合等することによって、マイクロ液滴は、意図した反応または解析のために準備される。(ここで、マイクロ液滴を“混合する”ことは、ほぼ知られた量または大きさのマイクロ液滴を新たに生成することを意味している。) ある反応物が安定位置に存在しているにもかかわらず、その反応物は必須の組成をもってマイクロ液滴の中に生じる。安定したマイクロ液滴の中の反応が、例えば、加熱、冷却、放射等によって励起されたり、単なる時間の経過によって随意に生じる。

【0039】

本発明に従って、デジタルマイクロ流体デバイスを有限状態機械(FSMs)に類似するものとしてみなすことは有用であるが、これに限定されるものではない。有限数の状態や構成を持ち、かつ初期状態から最終状態まで一連の状態遷移を通してそれらの機能を達成するために、FSMsはコンピュータ分野でよく知られている。そして、各状態遷移は、規定された入力に反応して作られている。

同様にして、デジタルマイクロ流体デバイスの状態または構成は、現在の各マイクロ液滴が存在するデバイス及び安定位置のマイクロ液滴の記述によって定義される。デジタルマイクロ流体デバイスは、限定した数の安定位置に存在する分散かつ区別可能な有限個のマイクロ液滴を操作するので、前述した構成数は限られている。そのとき、意図した反応または解析を実行するためのデジタルマイクロ流体デバイスの操作は、最初の構成から最後の構成まで一連の構成によって定義される。その最初の構成では、デバイスは、初期位置にあらかじめロードされた試薬を有し、残りの試薬またはサンプルのロードが準備される。中間の構成は、安定した反応位置での意図した反応のために必要な組成試薬とともにマイクロ液滴を形成するマイクロ液滴操作より生じる。最後の構成では、意図した反応が、この形成されたマイクロ液滴に起こる。

10

20

30

40

50

【0040】

したがって、本発明の好ましい実施形態における制御方法及びシステムは、反応制御がマイクロ液滴の操作、あるいはマイクロ流体デバイス構成における等価の遷移で特定されるために構成される。この構造の場合、実際のデバイス制御の詳細は、デバイス技術であって処理系に依存するのだが、マイクロ液滴操作を実行する反応にのみ現れ、その他は反応制御のために実質的に無視される。重要な側面において、本発明は、有利な特徴、技術、及びFSMs制御に関するコンピュータ分野でよく知られた原理によって、マイクロ液滴操作に関するデバイス制御の詳細を構成する。例えば、デジタルマイクロ流体デバイスの安定位置は、1またはそれ以上の“レジスタ”としてみなされ、安定状態間の流路は、そのレジスタ間の“組合せ論理”としてみなされる。

10

【0041】

デバイス構成は、マイクロ液滴による“レジスタ”の占有としてみなされ、そして、制御型デジタルマイクロ流体デバイスに関する方法及びシステムは、FSMsと同じ型として知られたレジスタ変換設計パラダイムに従って設計される。他の例として、デジタルマイクロ流体デバイスが、オーバーラップまたはパイプラインされた方法で制御されている。ここでは、様々なマイクロ液滴が、特定の構成におけるそれらの場所に異なる時点で到達し、その結果、その構成は、マイクロ流体デバイスの至るところで画一的に実現されない。一つの操作に一連の副操作を割り込ませるパイプライン型制御が演算処理装置のスループットを増やすための方法としてコンピュータ分野で知られていることから、前述した構成のオーバーラップまたはパイプラインは有利である。

20

【0042】

次に述べるさらに好ましい実施形態の場合、デバイス制御の詳細は、階層構造の原理の使用を重要なものにさせる。しかしながら、この類推は、インタフェースを制限することを意図していないことを理解されたい。例えば、本発明の制御方法及びシステムは、既知のFSM制御方法及び技術に制限されない。

【0043】

好ましいデジタルマイクロ流体デバイス（プロセッサ）

本発明の制御方法及びシステムは、前述したような一般的なデジタルマイクロ流体デバイスを制御するために適用される。しかしながら、好ましくは、それらは以下の付加的な属性、(i) 優勢なモジュラ及び階層的構造であること、(ii) 主に電気制御信号によって制御可能であること、を有するデジタルマイクロ流体デバイスに適用される。

30

【0044】

以下でマイクロ流体“プロセッサ”と称されるこのような好ましいデジタルマイクロ流体デバイスは、一般的なデジタルマイクロ流体デバイスよりも好ましい。というのは、幅広く異なるプロセッサが、モジュラを実行する単一プログラム可能な制御システム、及び階層構造型の制御方法によって、柔軟かつ容易に制御されるからである。特定クラスの特定なマイクロ流体プロセッサの制御は、その特定クラスの全マイクロ流体プロセッサに関する低レベル制御の詳細を階層的にカプセル化する高レベルな制御モジュールを包含することによって特徴づけられる。

【0045】

マイクロ流体プロセッサに関するこれら2つの好ましい属性の詳細を次に述べる。大きなモジュラと階層的構造を有するマイクロ流体プロセッサの第1の属性は、ここでは、まず、マイクロ流体プロセッサが、例えば、好ましくはおよそ10個より少ないモジュール型、またはより好ましくは5個より少ないモジュール型というような、有限個の基本型機能のモジュールから構成されていることを意味する。FSM類推という語において、モジュールのこれら基本型機能は、例えば、FSMsを構成するNAND、NORゲート、フリップフロップのような電気回路における基本機能に類似している。以下では、基本モジュールが、主として“アクチュエータ”という語となる。（全て必要というわけではないが）多くのマイクロ流体プロセッサにとって重要な基本型アクチュエータの典型的な集合は、マイクロバルブ型アクチュエータ、圧力生成型アクチュエータ（或いは、他のタ

40

50

イブの力生成アクチュエータ)、加熱/冷却型アクチュエータ、プロセッサ状態を監視するアクチュエータ等を含んでいる。

【0046】

マイクロバルブは、特定の流路を、好ましくはマイクロ液滴、ガス、他の流路内容物の動きを、反転して開閉するために制御される。

圧力生成型アクチュエータは、相対ガス圧力(または相対真空)を生成するために制御される。

加熱/冷却型アクチュエータは、局所化されたまたは全体化された加熱または冷却を実行するために制御される。

プロセッサ状態を監視するアクチュエータは、マイクロ液滴位置、ローカルプロセッサ温度、または他のパラメータに信号を送る入力を提供するために制御される。

10

【0047】

また、光学的な励起及び検出のためのアクチュエータを示す。例えば、放射線が、反応またはモニタ反応を開始させる。ここで、放射線は、マイクロ液滴の位置及び構成をモニタリングするためにも用いられる。

【0048】

また、モジュラ及び階層的構造は、アクチュエータが、自動制御可能で、分離して実行されたデバイスレベルの構成要素から順に階層的に構成されるということを意味する。自動または分離実行型制御の構成要素は、特定のマイクロ流体プロセッサのために用いられた技術において、直接実行され、または最も単純な制御可能な構成要素であり、またはより単純な制御可能な構成要素に分離されないなどのデバイスレベルで制御可能な構成要素である。

20

【0049】

特定マイクロ流体プロセッサ技術のいずれも、すべてのアクチュエータ型のデバイス実行レベルで単一な一元的構成要素を有していない。例えば、好ましいプロセッサの熱制御可能なクラスの場合、マイクロ流体プロセッサを構成するために利用可能なマイクロバルブの機能を有する、単一自動制御可能なマイクロバルブの構成要素はまったくない。その代わり、マイクロバルブアクチュエータ機能が、幾つかの独立した構成要素から構築される。前記構成要素のそれぞれは、自動制御可能でありかつ分離して実行され、そして、マイクロバルブ機能を有するための本発明の方法によって、一緒に準備かつ統合されて制御される。

30

【0050】

もちろん、これは、電氣的に制御可能な“マイクロバルブ”に類似しており、そのマイクロバルブは、バルブ機能を実行するために同時に機能する多くの一元的な機械的かつ電氣的構成要素から構築されている。それは、例えば、NORゲートが多く半導体製造技術で直接実装できないというFSMsにも類似している。しかし、むしろ、半導体、導体、及び直接実装できる絶縁体の領域から形成された(トランジスタで順に作られた)ゲートの配置より構築されなければならない。したがって、どんな実装技術の場合も、それぞれの基本アクチュエータ型は、特定のアクチュエータ機能を有するために配置され制御されたいくつかの低レベルかつ分離して実装された構成要素から構成されるのが普通である。言い換えると、アクチュエータは、特定の实装技術で利用可能な個々のデバイス構成要素の階層的な構造であるのが普通である。

40

【0051】

このような実質的な階層的構造は、単一のデバイス構成要素のみから構築される一定のアクチュエータ型を除外しない。ある技術の場合、一定のアクチュエータ機能は、制限なく、直接的に実装される。そしてまた、基本的かつ汎用的なアクチュエータ機能を記述できない制限された特別の機能を実装するために必要とされる“特別目的”のマイクロ流体機能を除外することもない。好ましくは、特別目的の機能の占有率は、プロセッサに関する領域またはデバイス数の20%未満、より好ましくは10%未満である。

【0052】

50

また、実質的なモジュール構成は、好ましくは、高度な設計レベルに拡張する、高度な設計レベルでは、マイクロ流体プロセッサは有限個のサブアセンブリで構築される。サブアセンブリのそれぞれの型は、マイクロ液滴操作の一定の型を実行するために制御される。言い換えると、それは、意図した反応または解析のために必要なデバイス構成の間に、遷移を生じさせるために制御されるサブアセンブリである。階層的構造の原理を維持する場合、各サブアセンブリ型は、流路、仕切り板、ポート等で結合されかつ相互接続された多数の各アクチュエータから順に構築される。一般に、本発明の方法は、マイクロ流体プロセッサ技術と並行して階層的に構成されており、それゆえにアクチュエータが、サブアセンブリ機能を理解するために主として制御され、デバイスレベルの構成要素がアクチュエータ機能を理解するために主として制御される。

10

【0053】

サブアセンブリ型は、好ましくはおよそ10個より少なく、さらに好ましくはおよそ5個より少ないサブアセンブリで制限される。サブアセンブリ型の典型的な集合は、規定された量のマイクロ液滴を測定するため、マイクロ液滴の移動、2以上のマイクロ液滴の結合、可能性のある異質のマイクロ液滴の混合、マイクロ液滴における反応のシミュレーション（または励起）、反応物の観察と検出などのために提供される。

【0054】

例えば、サブアセンブリの測定は、巨大な流体貯蔵器より、流路が規定されるだけの量の流体が満たされるように絞り込むようにするため、ガス圧力源を使用する。マイクロ液滴を動かすためのサブアセンブリは、機械的な力を生成するための圧力生成アクチュエータ、マイクロ液滴を押し出すためのガス圧力器を使用する。2つのマイクロ液滴を結合するためのサブアセンブリは、2つの入り口流路を1つの出口流路に集めることを含んでいる。ここで、入り口流路は、マイクロバルブアクチュエータで制御され、マイクロ液滴動作アクチュエータで供給される。

20

【0055】

マイクロ液滴混合のサブアセンブリは、層混合を誘発するために十分に急速な動きを生じさせるマイクロ液滴動作アクチュエータより構築される。反応／解析サブアセンブリは、マイクロバルブアクチュエータにより制御されたアクセスで、チャンバー（または流路の長さ）から構築され、かつ、例えば、熱または放射線の応用を経た反応をシミュレートするアクチュエータで供給される。

30

【0056】

反応／解析の結果を検出するためのサブアセンブリは、例えば、マイクロ液滴の光学的属性をセンシングするためにアクチュエータを用いる。アクチュエータ及びサブアセンブリの他の例は、以下の典型的なデジタルマイクロ流体プロセッサの記述から当業者にとって明らかであろう。

【0057】

巨大モジュール及び階層的構造は、マイクロ流体プロセッサ設計における不必要な制限または重複を意図していない。例えば、各アクチュエータは1つのサブアセンブリ部品の一部であるのが普通であるが、1つのアクチュエータが2またはそれ以上のサブアセンブリ部分として機能することは有利かつ経済的である。同様に、あるデバイスレベルの構成要素が、2またはそれ以上のアクチュエータとして機能することもある。高レベル機能の構造の一部が技術仕様であるとき、このような構成要素またはアクチュエータが用いられる。

40

【0058】

好ましいマイクロ流体プロセッサの第2の好ましい属性は、用いられるとしても稀だが、空気式、水圧式、機械式など他のタイプの信号とともに、電気信号によって、かつ光信号によってより小さな範囲で主として制御されているということである。制御信号は、本発明の方法に従って動作する本発明のシステムを制御することによって生成され、かつ直接制御可能なデバイスレベルの構成要素を調整するために制御されたマイクロ流体プロセッサで交換される。そして、その結果、より高い命令のアクチュエータ及びサブアセンブリ

50

機能を理解するようになる。

【0059】

例えば、特定の温度が到着したか否か、制御されたときにマイクロバルブが開閉したか否か、制御されたときにマイクロ液滴が移動したか否かなどのように先の制御信号の効果を生じさせるために、制御されたマイクロ流体プロセッサから制御システムへモニタリング信号が伝送される。言い換えれば、直接のデバイス制御、及びこのようなアクチュエータ制御やサブアセンブリ制御が、外部デバイスによる介入が殆どないか全くない状態での電気信号に応じて、マイクロ流体プロセッサ上またはマイクロ流体プロセッサ内で第一に実施される。好ましくは、外部デバイスの使用は、プロセッサ内に本来存在しないサンプルまたは反応物の避けがたいローディングに、さもなければ外部環境にインタフェースすることに制限される。

10

【0060】

好ましい電気制御信号は、比較的低電圧（好ましくは50V以下）で、さらに好ましくは25V以下であって、より好ましくは15Vか10V以下である。コントローラからマイクロ流体プロセッサに送られる制御信号は、例えば、アクチュエータの内部動作を生じさせる電気入力、または反応物を励起したり精査したりする光入力を含んでいる。前記電気入力は、個々のマイクロ流体プロセッサに専用されたり、本発明の実施形態に従って、電気信号が多数の外部接点を少なくするための配列に分けられる。マイクロ流体プロセッサから受信された制御信号は、例えば、温度モニタリング信号やマイクロ液滴位置モニタリング信号のようなデバイス状態を監視するための電気出力を主として含んでいる。

20

【0061】

光信号出力は、マイクロ液滴の存在、反応または解析の結果を規定するためのマイクロ液滴の光学的特徴などをモニタリングする。光信号が生成され、かつ外部の電気制御信号に反応してマイクロ流体プロセッサに検出されるかどうか、あるいは光信号が外部で生成され、かつ（外部の電気制御信号に反応して）あるコントローラで検出され、かつ例えば、プロセッサの光ファイバー上で光学的に変換されるかどうかは、実装上の問題である。

【0062】

マイクロ流体プロセッサは、外部の電気信号を用いたマイクロ液滴によって制御されたマイクロ流体プロセッサを許可する任意の技術に従って構築される。例えば、マイクロ流体プロセッサは、機械的かつシリコンを基礎とするナノテクノロジーの分野に従って構築される。流路はガラスまたはシリコン内でエッチングされ、マイクロバルブは、用いた電圧により動かされるフレキシブルなシリコン要素を含み、流体は、外部源または内部に生成されたものの何れかから利用できる移動可能なナノ要素或いは制御された圧力によって移動される。一つのマイクロ流体デバイスが、一技術に構築され、または複数の技術を含んでいる。

30

【0063】

（好ましいマイクロ流体プロセッサ）

好ましいマイクロ流体プロセッサは、モニタリングまたは検出のために、光学信号とともに熱制御型アクチュエータを主として用いている。特に、それらは制御機能に関する局所抵抗加熱またはペルティエ素子冷却を使用する技術に従って構築される。例えば、熱制御型アクチュエータは、ベースラインを超える局所加熱によって制御されたアクチュエータとともに、温度制御された熱貯蔵器またはペルティエ素子のような冷却要素によって、ベースラインの温度に維持される。局所加熱は、好ましくは、例えば、50，25，15または10Vより小さな低電圧によって都合よく制御されたおよそ1～2Wより小さな低電源抵抗加熱によって供給される。

40

【0064】

プロセッサ内のガス貯蔵器に用いられた局所熱により生成されたガス圧力によって、制御目的に必要な機械力が供給される。例えば、制御されたガス圧力は、マイクロ液滴の動きを生じさせるために直接使用される。また、通常の圧力へ復帰は、前記妨害要素が戻って流路を開放することを引き出すのであるが、制御されたガス圧力は、流路の中または近く

50

を移動する要素を遮ることによってマイクロバルブを制御するために用いられる。

【0065】

好ましい実施形態の場合、その妨害要素は、バルブ動作に関して、局所熱によって溶解される低溶解点を有する固体である。熱制御されたマイクロバルブは、より複雑なアクチュエータに動力を供給するためのプロセッサに対して、外部供給された関連する圧力または関連する真空を認めるように動作する。また、熱制御された機械力は、他の熱感知流体、特異に拡張可能な媒体などの他の手段によって生成される。その上、局所化された加熱及び冷却は、反応制御のためのマイクロ液滴に直接的に適用される。さらに、電気信号が、引力的または反発的な磁性体や電気力のような他の方法におけるアクチュエータ制御のために用いられる。

10

【0066】

本実施形態の場合、デバイスモニタリング信号は、好ましくは例えば、温度感知抵抗または半導体要素のような電氣的なモニタリング信号を生成するデバイスにマウントされた温度感知要素から主として得られる。局所化された熱は、モニタされた温度によって正確に制御される。そのとき、ガス圧力は、制御された局所熱によって制御される。規定された熱量に関する温度応答を測定することによって、局所熱の容量は、小さな加熱器と結合した温度センサによって監視される。

【0067】

マイクロ液滴が他の空の流路よりも高い熱容量を有しているので、局所熱容量のセンサを用いて、マイクロ液滴の存在または不存在がモニタされる。他の電気モニタリング信号が、マイクロ液滴の存在を検出する代替手段を供給する、例えば、局所的電気インピーダンスを検出することによって生成される。変形可能な伝導要素のマイクロセンサは、局所圧力の直接検出のために供給される。

20

【0068】

光信号は、好ましくは、都合の良いマイクロ流体プロセッサに用いられる。例えば、錯乱された放射線が、反応または解析結果を検出したり観察したりする最も単純な手段を供給する。入射放射線は、反応または解析を開始したりシミュレートしたりするのに役立つ。また、マイクロ液滴の位置センサは、光学を基礎とする。

【0069】

より詳細には、図1は、正確な縮尺率ではない概略図であるが、好ましい熱制御技術の実施形態において、好ましいモジュール及び階層的方法で構築された、典型的な統合型マイクロ流体プロセッサを示している。この典型的な統合型マイクロ流体プロセッサは、以下のステップを介した単純な解析を実行するために設計されている。

30

すなわち、例えば、サンプルソースと解析試薬ソースとの2つのソースから、あらかじめ規定されたマイクロ液滴を計量するステップと、同質の第3のマイクロ液滴を形成するために前記計量されたマイクロ液滴を混合するステップと、前記第3のマイクロ液滴に温度制御された解析反応物を生み出すステップと、最後として解析結果を光学的にモニタするステップとである。

【0070】

この典型的なマイクロ流体プロセッサは、3つのタイプのサブアセンブリから構成されていて、各サブアセンブリは、3つのタイプのアクチュエータから構成され、かつ各アクチュエータは、制御可能な1つのタイプのデバイスレベル構成要素から構成されている。また、プロセッサは、流路、貯蔵器、ポート、出口、光伝導体などのような受動的な構成要素を含んでいる。特に、このプロセッサは、分離した4つのサブアセンブリを備えている。すなわち、サブアセンブリとしての計量1と計量2を測定する2つのマイクロ液滴、サブアセンブリとしての計量1を混合する1つのマイクロ液滴、及び反応/検出1として引用されるサブアセンブリとしての反応/検出する1つのマイクロ液滴である。

40

【0071】

これらのサブアセンブリは、すべてが受動的な入り口、放出口、通気口、貯蔵器で相互接続された、制御可能な3つの加熱アクチュエータ、制御可能な6つのバルブのアクチュエ

50

ータ、及び1つの光学検出器から構成される。前記サブアセンブリは、以下の構成要素を有している。すなわち、入り口1、放出口1、バルブ1、加熱器1、流路1を含むサブアセンブリとしての計量1と、入り口2、放出口2、バルブ2、加熱器2、流路2とを含むサブアセンブリとしての計量2と、加熱器1（及び任意選択で加熱器2）、バルブ3、バルブ4、通気口1、通気口2、Y型の流路3、流路4とを含むサブアセンブリとしての混合1と、バルブ5、バルブ6、加熱器3、流路5とを含むサブアセンブリとしての反応／検出1とである。ここで、加熱器1及び加熱器2は、サブアセンブリとしての混合と計量の両方に含まれている。また、加熱器1、バルブ3、バルブ4、通気口1、通気口2、流路1、及び流路4は、サブアセンブリとしてマイクロ液滴の動きを単独で形成する。最後に、受動的な流路に加えて、前記プロセッサは、制御可能なあるタイプのデバイスレベル構成要素、局所抵抗加熱器のみから構成される。抵抗加熱器は、フィードバック情報を供給する抵抗温度検出器に機能的に作用して結合されるのが好ましい。

10

【0072】

サブアセンブリ動作の説明の前に、安定位置を生成しかつ定義するための典型的な流路の構成を説明する。一般的に、安定位置は、疎水性の領域によって、または主流路及び排出された側の流路の関連した配置によって生成される。（主流路は、マイクロ液滴が処理される流路に沿って延長しており、側流路は、主流路から枝分かれしたデッドエンドの流路である。）

【0073】

最初、流路内部の残りが疎水性を有しているかまたは少なくとも可溶性の特徴（通常あるいは処置によっての何れか）を有しているのに対し、図1の例えばh1～h6領域のような疎水性領域は、その内部が疎水性の特徴を仮定するために扱われる領域に制限される。表面張力がマイクロ液滴に影響を及ぼすので、疎水性の領域で移動するときよりも小さな抵抗で水性のマイクロ液滴が親水性の領域の流路内を優位に移動する。その結果、事実上、親水性と疎水性の領域との間の連結部には障壁が存在する。つまり、疎水性領域がマイクロ液滴を“反発”するのに対して、親水性領域が水性のマイクロ液滴を“吸引”する。

20

【0074】

このように、これら親水性—疎水性の接合部は、マイクロ液滴が反転するために外部の力を要求する安定位置を相対的に画定する。

図1における加熱器1、加熱器2、通気口1、通気口2への流路に関する疎水性の入り口領域h1、h2、h5、h6の“反発的な”効果があるため、隣接した流路1、2、4の実質的に親水性の内部における“吸引的な”効果と比較して、水性のマイクロ液滴が、これらの疎水的に“保護された”流路に入り込むことから抑制される。

30

【0075】

同様に、外部力は、疎水的に保護された領域h3、h4を通過する水性のマイクロ液滴を生じさせることが要求される。その結果、それは、主流路1～2と、Y型の主流路3との間に安定領域を定義する。疎水性のマイクロ液滴が優位である場合、疎水的及び親水的流路の特徴が反転される。

【0076】

本発明は、本記載において当業者にとって明白な、安定位置を生成する他の方法を含んでいる。例えば、制御可能な通気口をバルブのある隣接した流路に置換えることによって、安定位置は、バルブが閉められかつ通気口が開けられるときに生成される。

40

【0077】

引力の効果は、これらデバイスに用いられた空間次元では無視できるので、デバイス内の局所流路の大きさの相違をおそらく隣接した疎水性の領域と結合して設計することにより、表面張力が利用される。例えば、狭い流路が、表面張力の毛細管効果により大きな流路から流体を引き込むので、相対的に狭い流路が相対的に広い流路に合流する場所で、相対的に安定した位置が形成される。この安定位置は、隣接した疎水性領域の存在により強化される。

【0078】

50

また、安定位置は、流路の局所的な構成によっても構成され、疎水的に保護された側の流路が主流路から外部の分岐に分散することが好ましい。例えば、図 1 において、マイクロ液滴がその左側面に適用された圧力によって通気口 3 に向かう流路 4 に沿って移動して、バルブ 4 が開いている一方でバルブ 3 が閉じている場合、マイクロ液滴は、通気口 2 に続く側流路の入り口を越えて、流路 5 内の安定位置へ存在するためにやって来るだろう。

【0079】

マイクロ液滴は、疎水性の領域 h 6 が存在するので通気口 2 への側流路に入り込まないだろう。そして、全てに適用された圧力が通気口 2 を通って外部へ開放されるので、マイクロ液滴は流路 5 の中を通過しないだろう。その結果、バルブ 3 とバルブ 4 が正確に動かされる場合、通気口 2 への側流路を越えたこの位置が安定位置である。（バルブ 4 が閉じられる場合、マイクロ液滴は、流路 5 を通って動き続ける。）この方法において、疎水的に保護された入り口を有するバルブを使った流路及び側流路もまた、安定位置を画定している。

10

【0080】

要するに、疎水性領域 h 3 及び h 4 は、流路 1 と流路 2 のそれぞれに隣接した安定位置を生成する。領域 h 5 及び h 6 によって疎水的に保護された通気口 1 及び通気口 2 への側流路が、隣接しかつ流路 4 で接合した右側に安定領域を画定している。

【0081】

ここでアクチュエータ及びサブアセンブリ動作に戻ると、例えばバルブ 1 ～バルブ 6 のようなマイクロバルブアクチュエータは、ガス圧力制御の下で個々の制御された流路を反対にふさぐようにするため、溶解可能な要素、例えば m 1 ～m 6 のそれぞれを使用するのが好ましい。後述する好ましい実施形態（図 6 A ～図 6 B）では、マイクロバルブが、3 つの分離した加熱器と 1 つの温度センサ（また、3 つの温度センサまで）を有しているのが普通であるが、説明を簡単にするため、マイクロバルブは 1 個の加熱要素だけを備えるものとして図 1 で概略的に示されている。個々のガス貯蔵器を加熱するヒータ 1 とヒータ 2 は、マイクロ液滴の動きとサブアセンブリ構造の一部である熱制御型ガス圧力生成アクチュエータを形成する。流路 5 を加熱するヒータ 3 は、この流路に存在するマイクロ液滴における反応の熱制御のために用意されている。流路 5 に完成された反応結果物が、反応領域に入射放射線を導く光入力コンダクタ 0 1 と名付けられた光アクチュエータ、及び解析のためのサンプルから錯乱され放たれた放射線を導く光出力コンダクタ 0 2 によって、この典型的なマイクロ流体プロセッサ内に検出される。前記入射放射線は、可視の IR、または特定の応用例のために要求された UV 幅に存在する。他の検出手段は、他の応用例に用いられる。

20

30

【0082】

サブアセンブリの動作は、構成要素アクチュエータの調整された動作から生じる。まず、2 つのマイクロ液滴動きアクチュエータは、ヒータ 1 及びヒータ 2 により制御された圧力生成器で生成されたガス圧力手段によって、流路 1, 2 に沿ってマイクロ液滴を動かす。次に、バルブ 1、ヒータ 1、入り口 1、放出口 1、流路 1 といったアクチュエータで構成されるサブアセンブリの計量 1 は、後述する方法でポートの入力 1 を通って導かれた流体の標本から、規定された量のマイクロ液滴を計測する。

40

【0083】

最初、バルブ 3 及びバルブ 1 がまだ開いていない場合は、それらが開けられ通気口 1 への側流路がブロックされていない。次に、例えば、外部の手動または自動デバイスによって、流体が入り口 1 に入り、そして最初の疎水性領域 h 3 によって形成された安定位置に流れ込んで、過剰の流体がポートの放出口 1 を介して排出されながら流路 1 の幅一杯に満たされる。領域 h 1 は、入ってきた流体がヒータ 1 への側流路へ進入することを妨げる。最後に、ヒータ 1 によって生成された制御型ガス圧力は、ヒータ 1 への側流路の接合部と領域 h 3 との間にある流入された流体より、マイクロ液滴を絞り込む。そして、前記接合部を越えた通気口 1 への側流路の所にマイクロ液滴を押し進める。領域 h 5 は、マイクロ液滴が通気口 1 への側流路に入ってくることを妨げる。そして通気口 1 は、押し進められて

50

いるガス圧力が逃がしている。サブアセンブリの計量 2 が同様に構成され動作する。(流路 1, 2 が液滴の計測後に補充されることを妨げるために、不図示のバルブが隣接した入り口 1 及び入り口 2 に任意選択で存在する。)

【0084】

サブアセンブリの混合 1 は、異なる成分を有する 2 つのマイクロ液滴を混合し、それらは、後述する方法により、主流路 4 と通気口 1 への側流路との接合部により生成された安定位置で隣接して位置付けられている。まず、バルブ 3 (及びバルブ 1 とバルブ 2) が閉じられ、その結果、流路 4 内で隣接した状態にあるマイクロ液滴が、流路 5 に向かって押し進められる。次に、ガス圧力がヒータ 1 またはヒータ 2、またはその両方によって生成され、その結果、流路 4 内の 2 つのマイクロ液滴が、通気口 2 への側流路の接合部を越えて安定位置に移動させられる。重要なことは、生成された圧力が制御されているので、その動きがマイクロ液滴を混合させるのに十分に速いということである。最後に、図 1 に示された残りのサブアセンブリであって、バルブ 5、バルブ 6、ヒータ 2、o 1、o 2、流路 5 を含む反応/検出 1 は、以下のように動作する。正確な構成を有した混合マイクロ液滴が流路 5 に位置付けられた後で、この流路はバルブ 5 及びバルブ 6 を閉じることによって密閉される。次に、トラップされたマイクロ液滴内の反応をシミュレートするためにヒータ 3 が制御され、このシミュレートされた反応の結果が、o 1 及び o 2 により導かれた放射線によって光学的に検出される。

10

【0085】

また、図 1 は、電気信号または光信号に関するリード線及び外部コネクタを示している。例えば、バルブ 1 に関する制御及びモニタリングリード線 8 が、バルブからコネクタ 10 におけるマイクロ流体プロセッサの終端まで延長する 2 つのリード線として示されている。(マイクロバルブの十分かつ完全な図では、4 または 6 またはそれ以上の信号リード線を有していることが好ましい。) ここでは、リード線 8 が実質的に直線で示されているが、多くのアクチュエータ及びリード線を備える殆どのマイクロ流体プロセッサでは、リード線は、障害物や他のリード線を避けるために曲がったり、制御要求が許可されるところで組み合わせられたり、絶縁フィルムによってそれぞれ分離されて交差したりしている。

20

【0086】

終端コネクタは、例えば、外部ソケットにより適合されたピン配列のように、或いはここで示しているが、制御システムにおけるレセプタクルの接点に接続することによって受け入れられるプロセッサ端に沿って丸められた突起のように、標準化されているのが好ましい。また、典型的な光コンダクター o 1 及び o 2 が、反応/検出サブアセンブリから光カップリングまたはコネクタ 7 まで実質的にまっすぐ延長されるように示され、好ましくは、外部の放射線源や検出器に対するルーチン接合のために標準化される。また、これらのコンダクタは、障害物を避けたり交差したりするのに必要である。光信号の空間伝送のために、光コンダクタは、光管、光ファイバーその他の手段を含んでいる。

30

【0087】

本発明の好ましい実施形態に従って、複数のアクチュエータ制御を要求された多数の終端コネクタは、配列の様式において各アクチュエータへの接触配線を配置/分配することによって減少する。多数の終端コネクタの圧縮結果は、マイクロ流体プロセッサ全体の通信を簡略化するのに都合がよい。リード線及び接触子の従来の配置に従って、各アクチュエータが電気回路を完全にする 2 つのリード線を要求するのに対して、N 個のアクチュエータを含むデバイスは、2N 個のリード線と 2N 個の終端接触子を含んでいる。しかしながら、配列の接触配線を構成することによって、要求された多数の終端コネクタは、わずか $2\sqrt{N}$ 個に減少する。例えば、100 個のアクチュエータを含む親水性のデバイスでは、多数の外部接触子は、200 から 20 まで減少する。これは、外部の配線及びデバイス制御を大きく簡略化させる。

40

【0088】

前述した状態では、前記圧縮は、配列の接触子を配置することによって達成される。この配列に従って、N 個のアクチュエータに関する電気接触子は、 $RC = N$ であるような R 行

50

C列で構成される。ここで好ましくは、RはほぼCに等しく、もっと好ましくは、 $R=C$ である。この配列で、与えられた行に位置付けられたアクチュエータは、共通の電気接触子を共有する。同様に、与えられた列に配置されたアクチュエータも、接触子を共有する。各アクチュエータは固有のアドレスを、これは行／列の固有の組合せによって与えられるのであるが、有している。したがって、各アクチュエータは、適切な行と列の組合せの供給電流によって個々に動作する。

【0089】

本発明による制御に関するマイクロ流体プロセッサが物理的に標準化されていることが好ましく、その結果、異なる反応または解析のために設計されたマイクロ流体プロセッサが、単一の外部制御システムによって制御される。

例えば、標準化は、マイクロ流体プロセッサを幾つかの選択された大きさのみに制限する。電気及び光のコネクタは、標準化された様式、位置及び位置合わせに制限される。入り口ポート、放出口、通気口などは、標準様式及び（簡易な自動アクセスのための）場所に制限される。標準化を推進するマイクロ流体プロセッサのさらに好ましい特徴は、自己説明機能である。プロセッサは、制御可能で受動的な構成要素、相互関係及び内部接続、各制御可能な構成要素に関して制御とモニタリング信号のためのコネクタ識別を可能にすることによって説明される。この自己説明情報は、特定のマイクロ流体プロセッサに関する正確なコネクタに正確な制御信号を生成する制御方法及びシステムによって用いられ、さもなければ、このような自己説明情報は、ユーザまたはその方法の“ハードコード”によって明確に入力されなければならない。この機能は、様々に実行される。例えば、すべての自己説明情報は、マイクロ流体プロセッサに格納される。あるいはまた、プロセッサは、別の所に格納されているこの自己説明情報のデータベースに対してあるキーを格納する。

【0090】

好ましくは、マイクロ流体プロセッサの構成及び機能のさらなる詳細は、2000年4月11日、2000年5月2日、2000年10月10日にそれぞれ発行された、米国特許番号6048734号、6057149号、及び6130098号に提供されている。これらの特許は、ここで権利要求された発明の先行技術を容認することなく、引用によって全体として組み込まれている。

【0091】

<好ましい制御システム及び方法>

本発明の制御システムは、デジタルマイクロ流体デバイスの全体を制御し、一連の構成または“状態”変換のような意図した反応または解析を実行するマイクロ流体デバイスを生じさせるための正確なやり方及び手順における物理的な制御情報を生成する。初期の構成から始まり、マイクロ流体デバイスは、一連の中間構成を通して通過するため、かつ意図した反応または解析が実行される最後の構成での動作を完全にするため制御される。順次の構成変化のそれぞれは、マイクロ液滴の計測、混合、または移動による新たなマイクロ液滴の生成、熱または光手段によるマイクロ液滴の励起、反応結果の検出などから典型的には生じる。これらの動作の間、マイクロ流体デバイスは、前記制御システム及び方法が各動作の成功した完了を保証するために用いるモニタリング信号を生成するのが好ましい。

【0092】

好ましい実施形態では、本発明の制御システム及び方法は、前述したように、モジュラで階層的に構成され、かつ電気信号及び光信号で制御されるデジタルのマイクロ流体デバイスを制御する。言い換えると、好ましい実施形態では、本発明はマイクロ流体プロセッサを制御する。さらに好ましくは、前述したように、制御されたマイクロ流体プロセッサは、熱制御型技術において実行され、物理的に標準化される。以下の説明は、より好ましくは、実施形態に大きく制限されるのであるが、当業者は、他の技術での全体的なマイクロ流体プロセッサ、及び全体的なデジタルマイクロ流体デバイスの制御に関して記載された好ましい実施形態を生成する方法をたやすく理解するだろう。

【0093】

したがって、このより好ましい実施形態において、本発明の制御システムは、好ましくは熱制御型マイクロ流体プロセッサに関する個々に制御可能なデバイスレベルの構成要素を制御するための電気（及び光）信号を生成する。また、任意選択で、前記システムは、電気（及び光）信号を受信する。このとき、本発明の制御方法は、好ましいマイクロ流体プロセッサのモジュラ且つ階層的構成要素に反映する信号を生成するために、本発明の制御システムを命令する。個々に制御可能なデバイスレベルの構成要素を制御する信号は、アクチュエータとして一緒に機能する構成要素を生じさせるために生成される。さらに、これらの信号は、マイクロ液滴を動作させるサブアセンブリとして一緒に機能するアクチュエータを生じさせるために生成される。

10

【0094】

最高の制御レベルで、好ましくは、前記反応を実行するために設計されたあらかじめ規定された一連の構成を通過することにより、これらの信号は、マイクロ流体プロセッサが意図した反応または解析を全体として実行するために一緒に機能するサブアセンブリを生じさせるために生成される。

【0095】

また、この階層的な信号生成は、階層的に拘束された信号生成としてみなされる。繰り返すと、デバイスレベルで、好ましいマイクロ流体プロセッサは、より要素的なエンティティの集合としての構成のために実質的または意義深く分解可能でなく、1つの原子的及び基本的エンティティとして選択されたナノテクノロジーに従って構成される個々に制御可能なデバイスレベルの構成要素に含まれる。

20

最初の拘束は、制御信号が生成されその結果、個々に制御可能な構成要素がアクチュエータとしてのみ一緒に機能し、構成要素の制御信号が要求されたアクチュエータ制御機能によって規定されるということである。2番目の拘束は、そのときアクチュエータの制御機能が生成されその結果、分離した制御可能なアクチュエータが処理を操作するサブアセンブリとしてのみ一緒に動き、アクチュエータ制御機能が要求されたサブアセンブリの制御機能によって規定され、またおそらくサブアセンブリの制御信号として表れるということである。結局、“サブアセンブリ制御”機能は、スクリプトまたはプログラムに従って要求され、その結果マイクロ流体プロセッサは、最初の構成から意図した反応または解析が実行される構成までをリードする構成を実行する。

30

【0096】

別の見方をすれば、マイクロ流体プロセッサは、制御システムの“プログラミング”による本発明に従って制御されることが好ましい。その結果、サブアセンブリは、反応を完成させるのに必要な正確な手順において、正確な構成を達成するために機能する。この“プログラミング”は、生成、混合、移動、熱（または他の）励起、及びマイクロ液滴内の反応結果を検出するような、サブアセンブリ機能の用語である。言い換えると、この“プログラミング”は、試薬が計量、混合、加熱等される化学実験室から直感的に理解しやすい用語である。

【0097】

個々に制御可能なマイクロ流体プロセッサ構成要素すべてのための正確で詳細な制御信号を生成するために、このような“サブアセンブリプログラム”を変換または解釈またはその他の処理を行うこと、及び好ましくは、個々のマイクロ流体プロセッサ構成要素がアクチュエータとして機能しそのアクチュエータがサブアセンブリとして機能するために、これらの信号を生成することは、本発明のシステム及び方法である。本発明のシステムによって実行される本発明の方法は、前述した階層的な拘束を強化し、制御型マイクロ流体プロセッサのデバイスレベルの詳細をカプセル化する。エンドユーザは、非常に簡略化された制御、または“プログラミング”タスクを提供される。

40

【0098】

これらの“サブアセンブリプログラム”は、好ましくは少なくとも2レベルの階層として構成される本発明の制御システムにより実行される。最高レベルには、例えば、PU型コ

50

ンピュータまたは組み込み型マイクロプロセッサのような1またはそれ以上のプログラム可能な構成要素がある。その次のレベルには、プログラム可能な構成要素の制御下にあり、電気（及び光）制御信号を実際に生成して応答する周辺インタフェース回路を含んでいる。

本発明の方法は、制御型マイクロ流体プロセッサにおいて個々に制御可能な構成要素から通ってくる制御信号を生成し受信するために、階層的な回路を制御するプログラム可能な装置を生じさせるプログラム可能な装置のためのプログラムとして実行することが好ましい。

【0099】

さらに詳しくは、意図した反応または解析を実行するマイクロ流体プロセッサを生じさせるユーザによって供給される“サブアセンブリ”プログラムは、代替方法として、プロセッサが順番に実行させるようにするサブアセンブリ機能のリスト、またはプロセッサが順番に仮定するようにするプロセッサ構成のリストになっている。これらのプログラムリストは、テスト、分岐、統合のための指令を選択的に含んでいる。テスト及び分岐は、マイクロ流体プロセッサがモニタリング信号を生成する場合、及び本発明のシステムや方法が“サブアセンブリプログラム”レベルでモニタ情報を利用可能にする場合に都合がよい。このとき、本発明の方法は、変換したり、コンパイルしたり、解釈したり、またはマイクロ流体プロセッサに関して要求された階層型の構成や拘束された制御信号を生成するために周辺制御回路を介して動作するプログラム可能な制御システムを生じさせる他のことを行う。

【0100】

好ましい実施形態では、制御信号の階層構造、または等価としての制御信号生成上の拘束は、好ましくは、信号生成機能の階層構造に一致するものとして実行される。このような構造の場合、特定のレベルでの機能が低レベルの機能の手段によってのみ正しく拘束された方法で動作するとき、信号の構造及び拘束は、低レベルの機能が低レベルの拘束で維持されるのと同じ期間で、すべてのレベルで自動かつ容易に維持される。

【0101】

例えば、“サブアセンブリレベルの”機能は、どのようなアクチュエータが各プロセッサの構成要素によって実行されるかに関係なく、“アクチュエータレベル”の機能を正確な手順を要求することによってマイクロ液滴の機能を実行する。結局、“構成要素レベル”の機能のみが、信号生成を制御するためのユーザプログラムを実際に変換してモニタリング信号を実際に受信し、かつ、熱制御されたデバイスの最も詳細な実行を含んでいる。

【0102】

添付データに沿った制御機能のこのような階層組織は、多くの適切なプログラム言語及びソフトウェア技術パラダイムにおいて表されている。一方で、本発明の方法は、ユーザ提供のサブアセンブリプログラムを機能要求に変換するために、制御型マイクロ流体プロセッサの動作まで待っている。例えば、構成要素、アクチュエータ、及びサブアセンブリの制御機能は、（C++のようなオブジェクト指向言語を用いる）オブジェクト指向型プログラミングシステムにおけるオブジェクトとして実行される。ここで、前記制御機能は、オブジェクト方法であり、動作の間に交換されたメッセージ方法に応じて順次に演算される。

【0103】

同様に、前記方法は、動作の間のみ機能と呼び出すインタプリティブシステムとして実行される。他方、これらの方法は、最初のコンパイルステップの間プログラムを変換する。例えば、様々なレベルの制御機能が、手続きパラダイムにおける（Cのようなマクロ機能を伴う手続き言語を用いた）マクロとして実行される。そして、前記手続きパラダイムは、各サブアセンブリ命令を複数のアクチュエータ命令に対応させて変換し、その結果、プログラムはプログラム可能な装置の命令に変換される。混合された実行は可能である。例えば、制御機能はライブラリルーチンとして表され、高レベルな機能がオブジェクトであり、かつ低レベルな機能がマクロである。

10

20

30

40

【0104】

本発明の方法に関するデータは、例えば、マイクロ流体プロセッサの現在の構成、アクチュエータの現在の状態、プロセッサの構成要素を含んでいる。これらのデータは、（マイクロ液滴が逐次的構成の間で変化することを含みながら）マイクロ液滴の制御機能によって用いるのに適した方法で表されるのに都合がよい。

【0105】

(制御方法)

この節では、好ましい構造のデータとパラメータに沿った制御信号の生成機能、好ましい実行における熱制御型マイクロ流体プロセッサに関する好ましい構造について説明する。以下の説明は、前述した階層オブジェクトの実行のため、マクロによって前述した階層を包含する手続きの実行のため、ライブラリルーチンによって前述した階層を呼び出す手続きの実行のための任意の実行パラダイムに適用する。当業者であれば以下の説明を前記選択されたパラダイムに容易に適用できるであろう。また、以下は現在の好ましい機能配分を階層レベルで説明するものであるが、本発明の方法は、他の機能配分、及び他の機能の定義についても容易に適合可能である。特にアクチュエータに対する構成要素のグループ化は、実行及び技術に依存する。また、機能レベル、例えば、サブアセンブリやアクチュエータレベル、またはそれ以上の都合がよい機能レベルは数少ない。

【0106】

好ましい機能構造

図2は、制限するものではないが、好ましい技術で実行された熱制御型マイクロ流体プロセッサに関する、典型的だが好ましい階層的な組織の信号生成機能を示している。この図は4つの機能レベルを示し、その4つとは、構成要素レベル、アクチュエータレベル、（構成またはマイクロ液滴レベルとして図2で機能的に識別される）サブアセンブリレベル、及びユーザレベルである。高度なレベルの機能は、低レベルの機能を含むことによってのみ動作するので、自身の拘束によってとどまる必要がないばかりか低レベルの全機能の拘束によってもとどまる必要がない。前述したように、これは、最後に生成されたプロセッサの制御信号が、完全な好ましい階層構造及び拘束によってとどまることを保証している。

【0107】

まず、最低レベルの機能は、構成要素レベルの機能15bである。それは、好ましくは、個々に制御可能なマイクロ流体プロセッサの構成要素の制御に関する電気信号または光信号の生成を直接生じさせる機能のみである。例えば、“電流／電圧制御”の原始的な機能は、特定の電気制御信号を生成したりモニタリングするための制御システムを生じさせる。前記“外部スイッチ制御”機能は、これらの信号生成器に信号コネクタをスイッチするための制御システムを生じさせる。（“内部スイッチ制御”機能は、存在する場合、電気制御信号をプロセッサから内部の構成要素へのコネクタまで迂回させる内部のマイクロ流体プロセッサにスイッチする。）したがって、これら2つの機能の結合動作は、制御システムと電気制御型プロセッサ構成要素との間の電氣的な制御信号を生成しモニタする。

【0108】

特定の構成要素の制御に関する正確なコネクタが、コネクタ構成情報を含む前述した自己説明マイクロ流体プロセッサデータより規定される。好ましくは、自己説明マイクロ流体プロセッサの場合、自己説明情報またはこれに対するキーは、マイクロ流体プロセッサ自身から得られる。プロセッサからこの情報を読み出す機能は、“感覚デバイスタイプ”機能と呼ばれる。結局、“レーザダイオード制御”及び“フォトダイオード制御”の機能は、類似した光信号制御を与えている。

【0109】

また、レベル15は、補助的なある単純機能15a含んでいる。この機能15aは、自動的に実行可能なデバイス構成要素の動作よりもさらに幾分複雑な動作を実行するが、アクチュエータとしてよりもむしろ構成要素としてやはり単純かつ最良に分類されるものである。機能15aは、機能15bまたは他の機能15aを含む。汎用化された構成要素レベ

10

20

30

40

50

ル機能の例は、“センシング温度”機能であり、それは一定のセンサ要素で温度を出力する。特定の（抵抗的な）温度モニタ要素が与えられると、その外部接点が、説明的なマイクロ流体プロセッサデータによって示される。これら示された接点の電気出力は、“電気／電圧制御”及び“外部スイッチ制御”機能によって監視され、かつセンサの既知な物理属性からみた温度へ変換される。“制御された加熱”は、より原始的な制御及びスイッチ機能、加熱要素に対するパワーを用いて使用され、または一定の温度を実現するための“センシング温度”機能の出力からみた適合パワーにあわせられる。

【0110】

前記構成要素レベルの機能と提案された実行は、制限することを意図していない。第1に、その他且つ付加的な構成要素レベルの機能が定義され、リストされた機能が典型的であり網羅的でない。第2に、構成要素レベルの機能が実行技術によって規定されるのが典型的であるので、それらは異なる技術のマイクロ流体プロセッサと異なるのが典型的である。一技術の中にでさえ、加熱、センシングなどの詳細は、異なる特定のマイクロ流体プロセッサの実行と異なる。さらに、一プロセッサタイプのためにでさえ、異なる好ましい実施形態が、原始的で汎用的な構成要素レベルの機能をそれぞれにまとめている。

【0111】

アクチュエータのレベル16は、1またはそれ以上の制御グループがある方法、ある手順で構成要素を普通に相互接続した機能を含み、その結果、それらは特別のアクチュエータ型の機能を達成するために同時に機能する。アクチュエータ型機能は、マイクロ流体プロセッサのマイクロバルブの開閉、圧力の生成、量のセンシング等のような化学反応を実行するのに必要な“配管”または“機械”に関連しているのが一般的である。例えば、“センシング反応結果”機能は、光学的に実行される。それは、“レーザダイオード制御”手段及び“フォトダイオード制御”機能によって動作し、まず、反応結果が照らされる正しい外部の光学コネクタに提供される正確な入射放射線を生じさせ、次に、観測される放射線が錯乱または放射されるようにする。“マイクロ液滴センシング”機能は、事実上、局所熱容量を測定することによってマイクロ液滴の存在または不存在を検知する。したがって、このアクチュエータ機能は、まず、“制御型熱”機能手段によって一定の量の熱を供給し、次に、“温度センシング”機能手段による温度反応を判断する。大きな温度増加は、マイクロ液滴の不存在を表示する低加熱容量を示し、かつ逆も同様である。

【0112】

また、この機能は、マイクロ液滴プロセッサ、または“センシング反応結果”機能に類似した方法で領域の光学的属性をセンシングすることによって領域における不存在を規定するために光学的に実行される。“圧力生成”機能は、一定のパワーでまたは高圧貯蔵器のガスを加熱するための一定の温度で“制御型熱”機能を用いる。生成された圧力は、可能ならばマイクロ流体プロセッサの圧力センサでモニタされる。最後に、重要なバルブの“開閉”機能を続けて説明する。

【0113】

アクチュエータの個々の構成要素、及びアクチュエータの識別子で索引付けされた相互接続を記載する情報は、自己説明プロセッサのデータから利用可能である。この場合、単に、アクチュエータの識別子が、アクチュエータ機能に特定され、それは、ユーザの注意またはこの情報の入力を要求することなく、自己説明プロセッサのデータから構成要素の部分を自動的に規定する。その結果、例えばコネクタ識別子のような構成要素の情報が、構成要素レベルの機能によってこの同一データから自動的に規定される。

【0114】

実質的にすべてのマイクロ流体反応プロセッサによって必要とされた機能を反映するので、アクチュエータ型機能は、構成要素レベルの機能よりもより標準化されているものと期待される。例えば、実質的にすべてのマイクロ流体反応プロセッサは、バルブの開閉機能を備えたマイクロバルブを有する。それにもかかわらず、アクチュエータレベルの機能及びここで記載され提案された実行は、典型的であるが消耗的でなく制限を意図したものでもない。例えば、ある構成要素レベルの機能、特に汎用機能15aは、異なる実行でのア

10

20

30

40

50

クチュエータ機能とみなされる。第2に、これらアクチュエータ型の多くは、異なるプロセッサで実質的に類似しているのであるが、その実行は、実行技術で利用可能なプロセッサ構成要素に依存する前記提案された実行とは異なる。第3に、異なるアクチュエータ機能は、異なるプロセッサに存在する異なる構成要素タイプの優位性を保って存在する。例えば、センシングアクチュエータの幅広い範囲が、拡張されたセンシング技術の優位性を保って存在している。

【0115】

(サブアセンブリによって汎用的に実行される) 構成／マイクロ液滴17の機能は、マイクロ液滴、好ましくは安定位置から安定位置へマイクロ液滴が移動するために原始的なアクチュエータ機能16を呼び出すマイクロ液滴で動作するものである。したがって、構成／マイクロ液滴17の機能は、プロセッサ内に存在するマイクロ液滴及びそれらの安定位置により定義される構成を通して、マイクロ流体プロセッサが進行することを提供する。言い換えると、マイクロ液滴機能は、安定位置での1またはそれ以上のマイクロ液滴で開始し、1またはそれ以上のマイクロ液滴が異なる安定位置で再び完成するためのアクチュエータ機能と呼び出す。これらの機能は、不安定位置、マイクロ液滴が自発的に及び不確定の方法で動く位置では、マイクロ液滴を完成しない。それゆえ、不安定位置のマイクロ液滴は、マイクロ流体プロセッサの動作を予測可能しかつ規則正しくすることを不可能にする。この状況は避けられるものである。

【0116】

マイクロ液滴機能に関する入力情報は、動作すべきマイクロ液滴の位置を含んでいる。この情報は、新たなマイクロ液滴位置で更新され最後の構成で機能が終了するという、初期のプロセッサ構成から得られることが好ましい。また、センシングアクチュエータが存在するところでは、これらの機能はマイクロ液滴位置をチェックし、測定された位置及び意図した位置が矛盾しているか否かのエラーを報告する。より好ましくは、マイクロ液滴位置及びプロセッサの半説明データを用いて、これらの機能が、意図した結果を達成するように呼び出すアクチュエータを自動的に規定することである。そうでなければ、マイクロ液滴位置、及びひょっとしたら正確なアクチュエータが、(先のマイクロ液滴動作が成功することを仮定する) ユーザ及びこれらの機能に対する入力によって規定されなければならない。

【0117】

マイクロ液滴レベルの機能は、計測、混合、過熱などのような標準型の化学的研究にあわせて供給されるのが好ましい。したがって、機能17は、既知の量の新たなマイクロ液滴を形成するための流体源からマイクロ液滴を測定する機能、ある安定位置から別の安定位置へマイクロ液滴を移動する機能、同質のマイクロ液滴を形成するために非同質のマイクロ液滴を混合する機能、熱または他のタイプの励起などによって反応を実行する機能を含んでいるのが普通である。

【0118】

本発明のマイクロ流体プロセッサは、化学または生化学解析を実行するマイクロ液滴を動作させることによるデジタルの方法によって動作するので、マイクロ液滴の基本型の機能は、非常に“マイクロ流体プロセッサに独立”している。例えば、あるタイプの反応によって要求される場合に、マイクロ液滴構成の分離のようなあるマイクロ液滴機能が付加される。あるいはまた、基本のマイクロ液滴機能の組合せが、効率を上げるために一機能として使用される。詳細な機能のバリエーション及び機能の実行は、異なる技術及びプロセッサタイプの間に生じる。好ましいプロセッサに関する機能の好ましい実行を続いて説明する。

【0119】

ユーザレベル18の機能は、マイクロ流体プロセッサにおける意図した反応や解析を実行しモニタリングするエンドユーザに役立つ仕事を行う。機能18aは、“プロトコル／コンパイラ／インタプリタ”機能であるが、意図した反応を実際に行うためのマイクロ流体プロセッサに関与する。キー機能であるインタプリタ、コンバート、コンパイラその

10

20

30

40

50

他は、ユーザ提供の反応プログラム、好ましくは、必要な反応物を含むマイクロ液滴を準備するマイクロ液滴レベルの一連の機能として実質的に特定されたプログラムを処理し、この準備したマイクロ液滴に意図した反応が生じるようにし、そして反応結果を検出したリセンシングしたりする。前述したように、反応は、マイクロ液滴レベルの機能と呼び出すことによって非常に“プログラム化”されていること、及び呼び出された機能を実行するマイクロ流体プロセッサを生じさせる正しいコネクタへ必要な制御信号を最後に生成するため、本発明の階層的な機能を利用していることが好ましい。アクチュエータ及び構成要素機能と同様なマイクロ液滴機能が、詳細なアクチュエータ動作を殆どカプセル化しているので、ユーザは化学的な実験動作をルーチン化するのに対応した期間で反応を特定するのに都合がよい。自己説明のマイクロ流体プロセッサのデータは、内部プロセッサの詳細を気にすることなく本仕様を許可する。

10

【0120】

また、ユーザレベル18は、動作型機能18bを含んでおり、これは、反応の選択またはマイクロ流体プロセッサにより実行される“プログラム”の解析を許可することにより、プロセッサの準備を完了した後選択された反応“プログラム”を開始することにより、及び反応を終了させてセンシングされた反応結果を戻す等により、マイクロ流体プロセッサの制御を可能にする。また、操作機能は、それが反応を処理するときにマイクロ流体プロセッサをモニタリングすることを可能にする。例えば、モニタリング機能は、マイクロ液滴の現在位置マイクロ流体プロセッサアクチュエータ及び構成要素の現在の状態などのマイクロ流体プロセッサの現在の状態の描写を、すでに実行されたりまだ実行されていない“プログラム”ステップの指示に沿って、適当なディスプレイ装置にグラフィカル（或いは他の形式で）に示す。任意選択で、操作型の機能は、プログラム開発、デバッグツールを含んでいる。例えば、マイクロ液滴機能命令を入力するため、プログラムを介した“単一ステップの”プロセッサのため、コンピュータシステムに関するプログラミング環境からの親近感をさらに促進するためのツールである。

20

【0121】

特定の階層レベルの機能は、要求を行うことによってその行動を実行するので、要求の交換が基礎となり様々に参照される。例えば、高レベルの機能が、要求を生成し、送信し、変換などする。そしてそこでの低レベルの機能が、要求を処理し、受け入れ、受信等している。あるいはまた、高レベルの機能が低レベルの機能へ要求をもたらす。

30

【0122】

好ましいデータ構造

階層的に配置された信号生成機能は、例えば、マイクロ流体プロセッサに関する自己説明データ、現在のプロセッサ状態のデータ記述、及びプロセッサ内のマイクロ液滴の構成や状態といったデータを利用し維持するのが好ましい。マイクロ流体プロセッサに関する自己説明データは、プロセッサの構成要素、その構成要素がどのように内部接続され、どの外部接点によって制御されているかを一般的に特定する。例えば、プロセッサの構成要素は、原子構成、そのタイプ、属性、及びそこでの制御可能な制御コネクタのリストとして記載される。また、アクチュエータは、それらが構成される以外のタイプ、属性、及び原子構成として記載される。アクチュエータの構成要素を制御する外部接点は、これらの構成要素を制御するアクチュエータ及びコネクタの構成要素から規定される。構成要素の相互接続は、流路、疎水性領域、入り口部分、出口部分、通気口等のリストによって、ネットワークフロー図として表される要素に関する連結性の指示に沿りながら記載される。

40

【0123】

自己説明プロセッサデータは、好ましくはマイクロ流体プロセッサによって、あまり好ましくなく制御システムによってまたはこれらの組合せで動作することによって自動的に提供される。ある実施形態において、ROMタイプのメモリ（またはEPROM、または他の永久或いは準永久メモリ）が、少なくともプロセッサ説明データを含むマイクロ流体プロセッサの中やその上に埋め込まれる。あるいはまた、このメモリは、完全な自己説明データを検索する制御システムのデータベースで検索キーの情報のみを格納する少ない（1

50

0 個以下) バイトに制限される。他の実施形態の場合、バーコードのような機械読み出し可能なしるし、またはシリアル番号のような人間が読み出し可能なしるしは、マイクロ流体プロセッサに形成される。標準型コネクタ手段(例えば、全てのマイクロ流体プロセッサ上の接続“1, 2, 3, 及び4”)によって埋め込まれたマイクロ流体プロセッサメモリをアクセスすること、または機械読み出し可能なしるしによって読み出すこと、または人間が読み出し可能なしるしを手作業で入力することによってのいずれかで、“センシングデバイス型”の構成要素機能は自己説明データを取得する。

【0124】

自己説明マイクロ流体プロセッサデータは、象徴的に識別された構成要素及びアクチュエータによって、構成及びアクチュエータレベル機能の簡単なパラメータ表示を許可する。例えば、“制御型加熱”機能は、“加熱器6B”に用いられる。ここで、“加熱器6B”は、自己説明データの機能によって識別される。それに較べて、外部接続39, 42, 43, 及び68に対して“制御型加熱”機能を適用することは、柔軟性が少ない。“開/閉バルブ”機能は、“バルブ12”の構成要素またはそれらのコネクタの代わりに、“バルブ12”を適用することがより好ましい。また、マイクロ流体プロセッサを記載する情報は、象徴的に識別される構成要素及びアクチュエータの状態を含んでいることが好ましい。例えば、現在の温度または“加熱器6B”の過去の加熱が80℃であり、“バルブ12”が現在“開”などである。

【0125】

機能はマイクロ液滴構成または“状態”データをさらに含んでおり、“状態”データは、マイクロ流体プロセッサに現在存在するマイクロ液滴のリスト、及びそれらの構成や現在位置を含んでいる。例えば、マイクロ液滴構成要素は、前記ソースまたはマイクロ液滴が形成されたソースによって記録される。マイクロ液滴位置は、構成間の変化の間、瞬間的にだけ発生する現在の不安定位置を記録する。マイクロ液滴は、その構成において象徴的に特定される。例えば、6番目のマイクロ液滴が“マイクロ液滴6”を生成し、マイクロ液滴機能が、象徴的に特定されたマイクロ液滴に用いられる。例えば、“マイクロ液滴移動”機能が“マイクロ液滴6”に用いられるとき、その機能は、現在のプロセッサ構成からこのマイクロ液滴の現在位置を規定する。この規定された位置により、次に、“マイクロ液滴移動”機能は、“マイクロ液滴6”を移動することを呼び出す正しいアクチュエータを自己説明プロセッサデータから、そしてこれらアクチュエータの現在状態を現在の状態情報から規定する。前記規定されたアクチュエータが、その構成要素に呼び出されるとき、構成要素のコネクタ及び構成要素の状態が同様に規定される。あるいはまた、単純ではあるがあまり好ましくない実施形態では、アクチュエータ、構成要素、及びコネクタが、あらかじめ特定される。

【0126】

最後に、ユーザレベルの動作モニタリング及び表示機能が、この機能データを表示する。例えば、マイクロ流体プロセッサ動作のアニメーションが、マイクロ流体プロセッサ構成要素及びマイクロ液滴の現在位置や現在の構成要素の活性化に沿った接続のマップとして表示される。

制限された現在の状態についても、動作選択されて表示される。

【0127】

本発明の一実施形態では、マイクロ流体プロセッサが、オブジェクト指向プログラミングパラダイムにあらわされる。典型的なオブジェクトの表示において、そこではいくつかのまたは全ての構成要素、アクチュエータ、マイクロ液滴などが、オブジェクトとしてあらわされるのだが、維持されたデータが、各オブジェクトのタイプ、状態、他のオブジェクトとの幾何学的関係などを定義するオブジェクトのインスタンスデータとしてあらわされる。この制御機能は、構成要素、アクチュエータ、及びマイクロ液滴オブジェクトを操作する方法である。これらマイクロ流体プロセッサ制御機能は、維持されたデータがリスト、テーブル、ツリー、その他既知の構造体としてあらわされる他のプログラミングパラダイムにあらわされる。

10

20

30

40

【0128】

(制御システム)

本発明の制御システムは、分散され、かつ階層的な構造を有しているのが好ましく、図2に示されている階層的な制御機能構造を並列しているのが一般的である。構成要素レベル機能15及びアクチュエータレベル機能16のような低レベルの制御機能は、制御型マイクロ流体プロセッサ(例えば、図3Aのデータ収集と制御盤36)に直接接続するために構成されたシステムインタフェースハードウェアで実行される。高レベルの機能、ユーザレベルの機能18、特に動作機能18bが、ユーザのインタアクション(例えば、図3Aの個人コンピュータ27)のために構成されたユーザシステムのハードウェアで実行される。中間機能レベル、反応制御18aレベル、マイクロ液滴レベル17(または構成要素レベル)、及びアクチュエータレベル16が、前記インタフェースで、または前記ユーザのハードウェアで、または中間のハードウェアレベルで都合よく実行される。(マイクロ液滴レベル17機能は、前述した物理的なサブアセンブリによって実行され、その結果、それはアクチュエータ及びおそらく個々の構成要素で構成される。)

10

【0129】

制御システム及び特にシステムのインタフェースハードウェアは、インテル、モトローラ、その他のサブアセンブリ製造業者から利用可能なものとしてマイクロプロセッサで実行される。混乱を避けるため、このような制御システムのプロセッサは、“マイクロプロセッサ”と常と呼ばれ、一方で、マイクロ流体プロセッサプロセッサは、“マイクロ流体プロセッサ”と単に“プロセッサ”の両方で呼ばれる。

20

【0130】

図3Aは、典型的な好ましい2つのレベルの制御を示している。マイクロ流体プロセッサ20は、標準化された大きさ、形状、及び電気的光学的コネクタ21を含む標準型の物理構成を有するものとして示され、電気的光学的コネクタ21は長方形のマイクロ流体プロセッサ20の3つの端に沿って配置されている。このプロセッサは、プロセッサの接点21と接続するために標準化された電気的及び光学的光学的コネクタ25を有するインタフェースハードウェアのレセプタクルに着脱される。殆どのコネクタは電気信号用であるが、光学的にモニタされたりマイクロ流体プロセッサを励起されたりする場合には、光学信号(IR、可視光、UV)用である。さらに、典型的なマイクロ流体プロセッサ20は、流体の試薬またはサンプルを受け入れるために3つの入力ポート22を有している。好ましくは、これらの入力ポートはプロセッサ上の標準位置にあり、その結果、利用可能な実験ロボット24が、マイクロ流体プロセッサの幾つかのタイプのポートにおける自動ローディングのために容易にプログラム化される。そうでなければ、前記ポートは、手作業のローディングのためにアクセス可能である。可能であれば、反応物はマイクロ流体プロセッサであらかじめ実装される。さらに、プロセッサ20は、少なくとも自己説明プロセッサ情報を格納するために標準的なコネクタを介してアクセス可能なマイクロ回路23を有している。あるいはまた、プロセッサ20は、デバイスタイプやさらなる情報を含むバーコードのようなしるしを生じる。

30

【0131】

図示した第1のレベルのインタフェースハードウェアは、マイクロ流体プロセッサ20に直接接続されたデータ収集(“DAQ”)ボード26を含んでいる。好ましいDAQボードは、例えば、RAMメモリ(例えば1~8MB)とともに埋め込まれたマイクロプロセッサを含んでプログラム可能であり、それは、電気的光学的なセンサ/ドライバ回路を制御し、かつこれらの回路の出力とコネクタ25との間にスイッチする。センサ/ドライバ回路は、マイクロ流体プロセッサに制御信号を供給するため、またはモニタリング信号を受信するためのマイクロプロセッサ制御の下で、コネクタ25の間でスイッチされる。例えば、レーザダイオード放射線源やフォトダイオード放射線検出器のような光信号構成要素が、マイクロプロセッサによって同様に制御される。

40

【0132】

また、DAQボードは、制御システムの広範囲な高レベル部分へのリンクを許可する標準

50

的な外部インタフェースを含んでいる。ここで示したのは、UART、USB、ファイアワイヤ、イーサネット(R)など本発明で用いられるすべての標準インタフェースに類似する、汎用の5有線で双方向の逐次インタフェース28である。他の実施形態において、前記DAQボードは、高レベルの制御システムのバスにプラグされるように構成される。ユーザのハードウェアは、標準プロトコルに従ってメッセージ交換手段によりDAQと通信することが好ましい。

【0133】

意味のあるマイクロプロセッサとメモリソースを備えたDAQボードは、制御機能すべてを可視的に実行する。例えば、このようなボードは構成要素レベル機能15、アクチュエータレベル機能16、マイクロ液滴レベル機能17、及び反応制御機能18aを実行する。この好ましい実施形態では、ユーザインタフェース機能だけがユーザのハードウェアでより効果的に実行される。可能性のあるDAQボードは、制限された資源の殆どのユーザハードウェアで機能する。高レベルの反応制御機能で開始し、機能階層の低いところで進行しながら、可能性があまりないDAQボードで、制御機能がユーザのハードウェアに都合よくシフトされる。前者の場合、限定的なモニタリングメッセージが、DAQボードとユーザハードウェアの間で交換されることが必要とされ、後者の場合、ユーザハードウェアがパラメータ化されたメッセージが低レベルの機能と呼び出すDAQボードに送られる。これらのメッセージは、DAQインタフェースによる実際の転送のためのパケットに分配され、その転送がエラーチェックされる。

【0134】

代替の実施形態において、最も低いレベルの制御機能が、プロセッサ20自身、例えば、マイクロ回路23に埋め込まれた制御ハードウェア上に、DAQボードからオフロードされる。例えば、この回路は内部スイッチとして使用され、その結果、少数の外部接点21が、多数の制御またはプロセッサ上のモニタリングリード線の間でスイッチされ外部接点に保存される。他の構成要素制御機能は、マイクロ流体プロセッサにオフロードされる。

【0135】

(ここでは“ホスト”とも称される)ユーザハードウェアは、本発明におけるトップレベルの制御システムである。殆どの実施形態において、ユーザハードウェアは、図2のユーザインタフェース機能18bを少なくとも実行する。ユーザの入力に応答して、これらトップレベルの機能は、プロセッサの反応を開始し、モニタリングし及び停止すること、及び反応結果を報告することの最終制御を有している。

【0136】

ユーザのハードウェアまたはホストは、ソフトウェア命令と、自身のため及び接続されたDAQボードのためのデータとの間で、管理上の機能をさらに実行する。ホストが実行するようにさせるソフトウェア命令は、光ディスク29のようなコンピュータ読み出し可能な媒体からロードされたり、ネットワーク相互接続30からダウンロードされたりする。また、データはコンピュータ読み出し可能な媒体からホストコンピュータにロードされ、特に、マイクロ流体プロセッサの説明データのデータベースがホストにロードされる。さらに、ホストは、例えば、ROM/フラッシュメモ리카ードや小さなハードディスクに格納されていることによって、まだ常駐していないソフトウェア命令やデータをDAQボードに“ダウンロード”する。このダウンロード及びロードされたデータは、DAQボードが割り当てたタスクを実行するようにする。ユーザのハードウェアは、マイクロプロセッサ、メモリ、及び記憶装置でプログラム可能であることが好ましく、DAQボード上の標準インタフェース手段によって、制御されたDAQボードに接続する。

【0137】

本発明の階層的制御システム、つまり、ハードウェア、DAQボード、及び任意選択でマイクロ流体プロセッサ自身であるが、異なるアプリケーションに適する多数の異なった設計点で都合よく構成されている。図3Aに示すように、ユーザハードウェア27は、500MHzまたはより高速のマイクロプロセッサと、64MBまたはそれ以上のメモリとを典型的に備え、PCにプラグする双方向のUART28によってスタンドアローンDAQ

ボード26に接続されるラップトップPCである。この実行は、携帯型の間スループット例または右の実験使用に適している。

【0138】

より携帯型設計点は、手で持てるサイズの解析システムである。ホスト27は手のひらに乗るサイズまたは他のタイプの手の中に収まるような小型のコンピュータであり、DAQボード26は、“拡張”ソケットまたは他のレセプタクル（コンセント）または前記手で持てるサイズのホスト上のプラグである。その結果、マイクロ流体プロセッサ20は、DAQボードレセプタクルにプラグする。また、前記小型のコンピュータは、無線でアクセスするような遠隔通信インタフェースを含んでいる。この設計点は、医療例で医者のオフィス、ベット脇、緊急状態等で使用される場合も含んでいる。また、工業化学の製造方法の“分野”に関する工業例を含んでいる。他の例は、当業者であれば容易に理解できよう。

10

【0139】

別の設計点としては、携帯型ではないが、ホスト27が任意のPC型またはワークステーション型実験コンピュータ、及び多数の適切な構成で配置されたマイクロ流体プロセッサ20を有する1またはそれ以上のDAQボード26である高スループットな実験解析システムであるということにある。単純な配置の場合、DAQボードはデータケーブル28経由でホスト27に接続する（不図示の）テーブルトップホルダーに存在する。

【0140】

あるいはまた、関連するDAQボードを備えた多重のマイクロ流体プロセッサ20が、1つのホルダー、または複数のホルダーに存在し、そしてイーサネット（R）接続のようなネットワーク接続によってホスト27へ接続される。さらに完全な自動化実験のため、関連するDAQボードを備えた1またはそれ以上のプロセッサ20が構成され、サンプルまたは反応物が、1またはそれ以上の標準型実験ロボットによってプロセッサに導入される。図3Aでは、マイクロ流体プロセッサ20の入力ポート22にアクセスする実験ロボット24が示されている。この実験ロボットは、ケーブル31を介してホスト27より制御されていて、マイクロ流体プロセッサローディング及びプロセッサ動作が、1つのコンピュータより都合よく及び自動的に制御される。あるいはまた、ロボットは、分離されたコンピュータによってステップされる。

20

様々な他の例に適する広範囲な他の設計点は、当業者であれば容易に理解できよう。

30

【0141】

<好ましい熱制御型の実施形態>

より好ましい実施形態では、本発明のシステム及び方法が、図1に示されるような熱制御型のマイクロ流体プロセッサに適用される。ここでの小章には、そのシステム及び方法のより好ましい実施形態を順に説明する。

【0142】

（DAQボードアーキテクチャ）

実施形態のDAQボードは、比較的能力があり、このため広い能力を有するユーザ装置またはホストにインタフェースされる。DAQボードアーキテクチャは、ここで述べる好ましいハードウェアアーキテクチャと、好ましいシステムソフトウェアアーキテクチャの両方を含んでいる。

40

【0143】

ハードウェアアーキテクチャ

図3Bは、本実施形態のDAQボードに関する好ましいハードウェアアーキテクチャを示している。まず、DAQボードは、1またはそれ以上のレセプタクル、スロット、ソケット等を有している。1またはそれ以上の置換え可能なマイクロ流体プロセッサは、外部のコネクタと良好に接続するしっかりサポートされた方法で適応される。マイクロ流体プロセッサは、例えばPCBボードのような比較的堅い基板にマウントされるのが好ましい。プロセッサ基板は、選択された形状、サイズ、及びDAQボードレセプタクルタイプに対応しながら、容易に置換えられるような1または殆どが少数のコネクタ構成を有するため

50

に標準化される。したがって、図 3 B は、基板 3 6 にマウントされるマイクロ流体プロセッサ 3 7 を示している。

【0144】

標準型電気コネクタ 3 8 a は、電気制御線 3 9 と、マイクロ流体プロセッサ 3 7 に至る基板 3 6 上の線との間、及び電気モニタリング線 4 0 と、体操する基板線との間を接続する。光学コネクタ 3 8 b は、DAQ ボードの光源から光コンダクタ 4 2 と DAQ ボードの光源への光コンダクタ 4 1 の両方と、マイクロ流体プロセッサに至るプロセッサ基板 3 6 上の対応光コンダクタとの間を接続する。プロセッサ基板が DAQ ボードレセプタクルに挿入されるとき、かみあわされるコネクタの端として多くの実施形態を有する電気コネクタが示されている。あるいはまた、コネクタはフレキシブルなリボンケーブルをまたはマルチピンソケットなどによってかみ合わせるために適している。光コネクタは、光ファイバケーブルとして知られたタイプのものである。

10

【0145】

ホストコンピュータインタフェース 4 4 は、特定の制御システムに用いられたホスト型従って選択されるのが好ましい。例えば、手で持てるサイズのホストの DAQ ボードは、使用可能なスロットまたは手のひらサイズのデバイスに統合されたインタフェースにプラグインする。PC またはワークステーションタイプのホストを用いる実験システムのため、DAQ ボードは、モジュラ方式の単純で、しかも好ましくは、例えば USB、ファイアワイヤ、イーサネット (R) ケーブル接続に適した、標準型のコネクタ及びインタフェースを提供する。図 3 B には、ケーブルコネクタ 3 8 c を備えた単純で双方向の U A R T シリアルインタフェースが示されている。このインタフェースは、シリアルなデータイン線及びデータアウト線、及び残りの線を有し、DAQ ボードを既知状態にもってくることが可能である。また、このインタフェースは、電源とアース線を供給する。

20

【0146】

DAQ ボードは、ホストコンピュータによって（またはスタンドアローンホルダーによって）外部的に電源供給されるのが好ましい。電源は、ボード自身が変換し、要求された内部電圧で調整される、例えば +12 V、+5 V、またはその他の電圧のような標準電圧を供給する。好ましくは、DAQ ボードは、ボードの電源及び接続されたマイクロ流体プロセッサに関するホスト（またはそのホルダー）と取り決め、電源供給が要求に合っていない場合にエラー表示を生成することが可能である。同様な電源取り決めとしては、個人コンピュータに用いられる USB インタフェースが知られている。

30

【0147】

図 3 B は、マイクロプロセッサを基礎とした DAQ ボードの好ましいアーキテクチャの全体を示している。マイクロプロセッサ及び (RAM または ROM のような) メモリ 4 3 は、ホストインタフェースコントローラ 4 4 と、幾つかのデバイスと高速度に通信するのに最適なマイクロプロセッサ上の内部バスコントローラ 4 5 との両方と通信する。内部バス 4 6 は、マイクロプロセッサバスと異なっているのが普通である。というのは、それは、多数で低速度の周辺回路コントローラに対するインタフェースを制御しモニタリングするために、設計され最適化されるからである。内部バスコントローラ 4 5 は、内部バスと双方向にマイクロプロセッサバスとリンクする。あるいはまた、このマイクロプロセッサバスは、周辺回路コントローラと直接接続し、そして内部バスは削除される。図示されていないが、DAQ ボードは、1 またはそれ以上の小型のハードディスク、フラッシュデバイスのためのリーダー、RAM、その他のインタフェースも含んでいる。

40

【0148】

経済的な実施形態においては、信号生成及びセンシング機能は、ごく少数のバス制御型信号生成とモニタリング回路が、膨大な数のリードまたはマイクロ流体プロセッサへ接続する結線の間の回路をスイッチするバス制御型信号によってスイッチ（または多重化）される周辺回路を含んでいる。このように、マイクロプロセッサは、信号生成を制御することによってマイクロ流体プロセッサの制御信号と、内部バス 4 6 手段による回路をスイッチングする信号とを制御する。あるいはまた、ドライバ/センサ回路は、各外部コネクタの

50

ために供給され、前記信号スイッチが除去される。

【0149】

したがって、図3Bは、バアナログスイッチ48によってスイッチされたり経路が決められたり、相対的に膨大な数の制御線39の間でバス46によって制御された、出力リードが相対的に殆ど無いス46によって制御された熱ドライバ47回路を示している。

熱ドライバ回路は、一定の電圧または電流源、または制御された幅または周波数のパルス源の何れか、或いは他のモジュラ式スキーマの信号源を供給することによって、マイクロ流体プロセッサ上の熱要素を制御する。熱要素は、零から最大パワーまで制御可能であり、その最大値は、1.0~2.0Wであることが好ましく、より好ましくは0.5~2.5Wである。また、マイクロ流体プロセッサは、例えば、ペルティエデバイスのような少なくとも1つの冷却デバイスを有するのが普通であり、それは、例えば部屋温度がほぼ25℃かそれよりも低い状態で実行される反応や解析に適するように、動作温度のベースラインを確立するために用いられる。それゆえ、DAQボードは、このような冷却デバイスをステップするためのマイクロプロセッサによって制御可能な周辺回路も含んでいる。

【0150】

同様に、マイクロ流体プロセッサに生成され、相対的に膨大なモニタリング結線40に導かれたモニタリング信号は、バス46の制御の下、アナログからデジタルへの類似の変換器である、相対的に少ないデジタルセンサ回路49の1つに、スイッチ50によって切り替えられる。また、センサ回路は、必要とされるアクティブセンサに信号を供給する。デジタル化されたモニタリング信号は、内部バス46上によりマイクロプロセッサ及びメモリ43へ送信される。モニタリング信号は、温度検出器によって、好ましくは各抵抗加熱器の制御のために付加した少なくとも1つの検出器によって生成されるのが一般的である。温度検出器は、25℃で1000Ω~4000Ωの範囲の抵抗を有する（好ましくは白金の）抵抗温度検出器であるのが好ましい。温度測定は、正確かつほぼ0.5℃の分解能を有しているのが好ましいので、温度センサ回路は、正確かつほぼ0.25%、より好ましくはほぼ0.13%より良い分解能で、前述した範囲の（白金温度検出器のための）抵抗を測定することが可能である。

【0151】

同様なスイッチを基礎とする制御が、光信号のために用いられる。図3Bは、相対的に多数のレーザダイオード及びドライバ53に、バス供給された制御信号をスイッチするバス制御型アナログスイッチ54を示したものである。レーザダイオードの出力は、光コンダクタ42によって、基板36へ、そしてマイクロ流体プロセッサ37へ導かれる。マイクロ流体プロセッサへ励起した光を供給するため、DAQボードは少なくとも1つの好ましくは2以上の、1~10mWのパワー範囲であり反応励起や検出に有用な波長のレーザダイオード（またはその他の制御可能な光源）を有している。複数のレーザダイオードは、複数の異なる反応または解析を実行する複数の異なるマイクロ流体プロセッサ固有の複数の波長で供給されることが好ましい。さらに、レーザダイオードまたは光コンダクタは、フィルタや偏光子のような光要素を任意選択で供給される。レーザダイオードに関するドライバ回路は（マイクロプロセッサによって）制御可能であることが好ましく、その結果、レーザダイオードの出力パワーは、それらの範囲を超えて調整される。

【0152】

光学モニタリング信号は、光コンダクタ41で受信され、フォトダイオード51（または他の光センサ）によってセンシングされる。デジタル型のフォトダイオード出力は、スイッチ54によってバス上でスイッチされる。マイクロ流体プロセッサから戻ってきた光をモニタするために、DAQボードは1またはそれ以上のフォトダイオードを有しているのが好ましく、反応または解析に固有の波長応答性、暗電流、量子効果などの特性を有する4、5、これよりも多いフォトダイオードを有しているのが好ましい。複数のフォトダイオードは、様々な反応または解析を実行する様々なマイクロ流体プロセッサ固有の特性が供給される。さらに、フォトダイオードまたは光コンダクタは、応答性を反応物に合わせるために、スペクトルフィルタのような光要素を任意選択的に供給される。フォトダイオ

10

20

30

40

50

ードのデジタル回路は、異なる特性のフォトダイオードを適合させるために調整可能なゲインと範囲を有しているのが好ましい。

【0153】

あるいはまた、制御可能な光スイッチが経済的に利用可能な場合、図示されたアーキテクチャは、電気信号生成とモニタリング、すなわち、膨大な光コンダクタ間でスイッチされた少ない光源と光センサと同様なスイッチ型アーキテクチャによって置換えられる。

【0154】

図3Bは、制限するものではないが、好ましいDAQボードアーキテクチャを示したつもりである。第1に、アーキテクチャは、容易に拡張できる。マイクロ流体プロセッサは並行して動作する多くの電気駆動の加熱器と電気センサを備えているのが一般的であり、DAQボードは、例えば、2またはそれ以上のアナログのスイッチ/ドライバ、またはアナログのスイッチ/センサの組を有することによって、少なくとも2つの加熱器で同時に駆動し、少なくとも2つのモニタリングリードで同時にセンシングする能力を備えているのが好ましい。1より多い光信号に関する同時の生成及びモニタリングが常に要求されるのではないが、この能力は電気信号で必要なときに提供される。第2に、DAQボードは、他のタイプのプログラム可能なデバイスに基づいていて、制御信号を生成しモニタリング信号をセンシングする前述したように当業者にとって明らかな他のタイプの構成要素の配置を有している。例えば、内部バスは、マイクロプロセッサと信号の生成/モニタリング要素間の直接通信のために削除される。また、1またはそれ以上のスイッチが、信号生成またはセンシング回路の数を増加するために削除される。最後に、単一のDAQボードが、1以上のマイクロ流体プロセッサを制御するために、レセプタクルで周辺的な回路を備えている。

【0155】

ソフトウェアアーキテクチャ

ソフトウェア命令は、マイクロプロセッサ43（または他のプログラム可能な制御要素）の制御DAQボードによって命令される。特に、ホストメッセージ及び制御信号生成への応答は、階層的なマイクロ流体プロセッサ制御機能に従って実行可能である。ホスト、DAQボード、及びマイクロ流体プロセッサ間の制御システム機能の割り当ては、前述したように柔軟性があるのが好ましいが、マイクロ流体プロセッサが自己識別だけを供給することを必要とするため、ユーザの装置がオペレータのインタフェースだけを供給することを必要とするため、DAQボードは制御機能の殆どを実行する。その結果、マイクロ流体プロセッサの価格は減じられ、ユーザ装置は実時間マイクロ流体プロセッサ制御から給電される。

【0156】

好ましいソフトウェアアーキテクチャは、本技術分野でよく知られたように層をなしている。最下層は“オペレーティングシステム”であるが、それは例えば、標準型ソフトウェアプロセス制御、通信、メモリ割り当て、DAQボード周辺回路の制御のアクセスを供給するのが好ましい。ソフトウェアプロセス及びメモリ制御は、CやC++のような標準言語でインタフェースする非同期の実時間制御を供給する。周辺回路のドライバは、マイクロ流体プロセッサへの電気または光信号出力上、及び制御型プロセッサから非同期センシングするモニタリング信号上で非同期制御をもたらす。このようなシステムは、例えば、周辺回路ドライバを有して拡大した最小のLinux Kernelから構築される。

【0157】

ソフトウェア処理に基づく方法の実行において、オペレーティングシステムは、例えば、マイクロ流体プロセッサ制御機能、ホスト通信、及び内部DAQボード管理用機能のようなソフトウェア処理管理を実行する。ホスト通信ソフトウェア処理は、層型の通信プロトコルを実装するのが好ましい。ネットワーク層では、通信は、（例えば、伝送喪失や誤りパケットにおけるチェックサムによって）エラーチェックを有するパケットベースであるのが好ましい。物理層では、プロトコルは、伝送率、パケットサイズなどの取り決めを規定しながら、ホストインタフェース44からの図示したシリアルリンク、イーサネット（

10

20

30

40

50

R) などのようなホスト通信リンク上で実装される。典型的なプロトコルは、S L I P や T C P のような I P ファミリから、または他の既知のプロトコルから選択される。

【0158】

内部管理用ソフトウェア処理は、例えば、D A Q ボード状態及び接続されたマイクロ流体プロセッサの動作や状態に関するホスト要求への応答を提供する。また、管理用ソフトウェア処理は、D A Q ボードソフトウェア更新を規定する。例えば、ホスト状態要求に答えて、D A Q ボードはその状態（つまり、自由度、処理反応、完成されたステップ、現時点で利用可能な結果など）を報告する。また、D A Q ボードは、ボード自身の診断テストを実行し、ボード上のセンサ回路をキャリブレーションする。電源の要件要求に応じて、D A Q ボードは、前もって（つまり、特定のマイクロ流体プロセッサにおける特定の反応のために）ホストから引かれるとおもわれる電源を取り決める。ソフトウェア更新要求に応じて、D A Q ボードはホストからのソフトウェア（またはファームウェア）を要求したり受け入れたりする。さらに、内部の状態要求及び応答が規定される。

10

【0159】

マイクロ流体プロセッサの制御ソフトウェアは、前記図 2 に関して全体的に述べた機能を実行し、好ましい熱制御型マイクロ流体プロセッサについて詳細な内容を以下に記載している。好ましい実施形態において、構成要素レベル、アクチュエータレベル、マイクロ液滴レベル、及びユーザ供給された反応制御機能が、D A Q ボードのソフトウェア処理によって実行される。好ましくは少なくとも、液滴の計量、混合、温度サイクル、分離した媒体内のマイクロ液滴構成要素の分離に関する機能が、D A Q ボード上で実行される。ソフトウェア処理に基づく実施形態において、ソフトウェア制御処理の機能は、機能自身が存在するように階層的に構成される。例えば、アクチュエータソフトウェア処理は、構成要素レベルのソフトウェア処理に要求メッセージを送信する。他の制御実行は、当業者にとって明らかなものである。

20

【0160】

（方法及び機能）

この小章では、好ましい熱制御型マイクロ流体プロセッサ、構成要素レベル機能、アクチュエータレベル機能、マイクロ液滴レベル機能、及び最近のユーザレベル機能に関する機制御能を説明する。この説明は、典型的であるが制限するものではない。以下の説明において、当業者は、説明された機能についての他の実行を構成する仕方、また好ましい熱制御された技術で構成された他の可能性のある構成要素及びアクチュエータが、本発明に従ってどのように制御されるかを理解するだろう。

30

【0161】

（温度制御機能）

温度センシング及び制御された熱は、好ましい熱制御型マイクロ流体プロセッサにおける構成要素レベルの機能として重要である。温度センサ要素は、温度変化に応じて計測可能な抵抗変化を有するために構成された抵抗要素（抵抗型温度検出器または“R T D”）であるのが好ましい。このようなセンサは、25℃でほぼ1000Ω（オーム）～4000Ωの範囲に存在する白金で作られている。その結果、正確でほぼ0.5℃の分解能が、ほぼ0.25%の抵抗測定値、またはこれよりもよい正確さと分解能で使用可能なセンサ回路で達成される。

40

【0162】

図 4 A は、少なくとも 2 つのモードで動作する典型的な R T D を示している。図 4 B は、第 1 のモードの温度計測を実行する機能を示している。その機能は、第 1 に、入力パラメータ、ここでは特に問題の特定の R T D の主な識別を取得する。R T D 識別子は、例えば、手続き的な機能の呼び出しの入力として供給されたり、またはこの R T D を表す主題や他の手段における局所変数となり得るものである。しかしながら、提供されたこの識別子は、制御リード（及び D A Q ボードコネクタ）を規定する。例えば、図 4 A のリード 57～60 である計測に用いられている。その結果、D A Q ボードマイクロプロセッサは、適切な周辺回路を制御できる。次に、例えば、電圧が、リード 58 及び 59 のような第 2 の

50

一対のリードでセンシングされる一方で、小さな回路は、例えば、リード57及び60の一対のリード上におけるRTDで適用される。最後に、RTDの抵抗は、供給された電流と計測された電圧から規定され、そしてその温度が計測された抵抗から変換される。用いられた電流は、有効な局所加熱を生成するのに十分でないほど小さくないが、前記精度で液滴を計測できる電圧を生成するのに十分な大きさに選択される。2組のリードの使用は、正確さを改良する。というのは、その電圧計測はごく微小か殆ど無い電流で行われるので、計測リード58、59で発達する液滴の電圧はごく微小か殆ど無く、計測される液滴の電圧の殆どはRTDで測定される。あるいはまた、十分な正確さがない場合では、一組のリードが電源供給及び電圧計測に用いられる。

【0163】

第2のモードでは、前記RTDは、局所的な特定の熱を計測することによって、存在または不存在のマイクロ液滴をセンシングし、それは、マイクロ液滴が近くの流路に存在するときに、どんなマイクロ液滴も存在しないときよりも大きくなる。用いられた電流が大きく、かつ測定可能な値、例えばマイクロ液滴の無いほぼ2℃～4℃、によって周辺温度を増加するのに十分な熱を生成するための十分な時間が与えられたときを除き、このモードは、第1のモードと実質的に類似する方法で機能する。したがって、マイクロ液滴の存在または不存在が、温度増加の比率を計測することによってセンシングされる。

【0164】

また、加熱は、抵抗性がある低電圧源で0.5W及び1.5Wの熱の間で制御可能に生成されるよう構成される。低電圧源は、5～10Vかそれよりも低く、25℃でほぼ15Ω～1000Ωの範囲に（実のところ、小さな熱が5Vより小さな電圧源のために必要とされているが）熱抵抗であることが好ましい。図4Aに示すように、RTD近くの熱は、制御された加熱を供給する。

【0165】

図4Cは、構成要素レベルの制御型加熱機能を示している。入力パラメータは、熱/RTD組の識別子を含んでいる。その結果、内部バスを経由するマイクロプロセッサは、エネルギーを与えたり、正しいリード（及び正しいDAQボードコネクタ）及び所望の温度や温度許容範囲を監視できる。例えば、図4Bに示したような機能をセンシングする温度を用いて、加熱器での温度が規定される。このとき、熱電流は、計測された温度、所望の温度、及びその許容範囲を一望して調整される。スムーズな制御特性を実現するための時間遅延が選択される。これら制御ステップ、特に電流調整ステップが、現在測定された温度、過去において最近計測された1またはそれ以上の温度に依存するPIDまたはファジー理論のような代替ステップ方法を実行する。

【0166】

さらに、温度に関連した構成要素レベルの機能が、デバイス温度のベースラインを制御するために供給される。熱に加えて、好ましいマイクロ流体プロセッサは、例えば、25℃の温度の部屋というようなベースライン温度でプロセッサを全体的に維持するために、ペルティエ（または他の）冷却デバイスを備えている。あるいはまた、ボードに挿入されるとき、ペルティエ冷却は、マイクロ流体プロセッサに熱接続させる方法で、DAQボードにマウントされる。このような冷却は、反応または解析のコースの間に生成された熱効果の進行的な構築を阻止する。所望のベースライン温度で特定の温度センサを維持する制御電流を調整することによって、冷却デバイスは、抵抗性を有する加熱器と同様に制御され、そこでは、特定のセンサがプロセッサ温度の背景をセンシングする加熱器からの熱距離でマウントされる。

【0167】

（構成要素レベルの機能）

構成要素レベルの機能は、例えば、マイクロ流体プロセッサ内のマイクロ液滴または他の材料を移動するための圧力を制御可能に生成する。この機能は、熱制御型の機械力を要求する幾つかの高レベルなアクチュエータに関する有用な構成要素である。圧力生成の好ましい実施形態は、制御された熱要素のガス貯蔵器と、そのアプリケーションのポイントに

10

20

30

40

50

加熱することで加圧されたガスを導く流路と含んでいる。図 5 A は、流路 6 8 の圧力例のポイントにリンクする、比較的大きなガス貯蔵器 6 5 と比較的小きな導入流路 6 6 を備えた好ましい実施形態を示している。貯蔵器のガスは、空気になり得る窒素またはアルゴンのような不活性ガスであるのが好ましい。その貯蔵器は、その底部（または頂上）に埋め込まれた制御型加熱器 6 9（添付の温度センサが図示されていない）を有している。流路 6 8 の領域 6 7 は、疎水性の面を有しているので、流路 6 8 に存在するどんな（水性の）流体もガス貯蔵器 6 9 から排除される。

【0168】

図 5 B は、この圧力生成器に関する構成要素レベルの制御機能を示している。第 1 のステップにおいて、その機能は圧力生成器、及び関連する熱と生成された所望の圧力をあらわすパラメータの識別をする。次のステップで、所望の圧力は、必要とされた熱の所望量に変換され、そして最後のステップで、前記熱は、必要とされた熱を供給するのに十分な時間の温度に（同一の構成要素から規定されたコネクタ上の制御信号によって）制御される。

10

【0169】

前述した温度効果に依存するマイクロ液滴センサに加え、構成要素レベルの機能がマイクロ流体プロセッサに存在する他のタイプのマイクロ液滴センサをさらに制御する。例えば、マイクロ液滴センサは、容量性の検出器に基づいていて、2つのリード間のインピーダンスが、マイクロ液滴の存在、不存在により変更される。このとき、DAQボードは、スイッチ可能なインピーダンスセンシング回路を含んでいる。また、圧力センサが存在し、後述するようなマイクロ液滴位置センサとして用いられる。圧力センサは、図 5 A、B の制御可能な圧力機能に用いられるための直接フィードバックを提供する。

20

【0170】

（マイクロバルブ機能）

マイクロバルブ機能は、殆どのマイクロ流体プロセッサに存在するアクチュエータレベルの重要な機能である。図 6 A は、制御された流路 7 8 を開閉するためのマイクロバルブに関する好ましい実施形態を示している。このマイクロバルブは、例えば、加熱器 H T R 1 及び制御された流路 7 8 に接続する側流路 7 7 とともに、ガス貯蔵器 7 5 を含む圧力生成器を有している。側流路 7 7 は、低溶解点で不活性材料のプラグ 7 6 によってブロックされる。前記溶解点は、流路 7 8 のマイクロバルブによって制御された任意のマイクロ液滴の沸点より低い、マイクロ流体プロセッサの温度を操作するベースラインよりも高い方が好ましい。例えば、溶解点は、40℃から90℃までにあり、50℃～70℃であるのが好ましい。その材料は、ワックス（例えば、オレフィン）、または共晶合金（例えば、はんだ）である。また、図示したように、マイクロバルブは、側流路 7 7 の制御された加熱に関する加熱器 H T R 2、及び制御型流路 7 8 の制御された加熱に関する加熱器 H T R 3 を含んでいる。これら3つの加熱器に選択的に付随するセンサは、簡単かつ制限無く、図 6 A から省略される。

30

【0171】

リード 7 9～8 2 の構成は、直接経路づけられ重複していない4つの制御リードのみで、3つの加熱器全ての独立した制御をもたらし1つの配置である。この示された配置は典型的なものである。例えば、各加熱器に2つの6つのリードが替わりに供給され得る。

40

【0172】

図 6 A では、閉動作するマイクロバルブに関して示されおり、オープン状態のマイクロバルブを描いている。図 6 B は、クローズ状態のマイクロバルブを描いている。図 6 C は、マイクロバルブの閉機能のステップを描いている。この閉機能は、まず、入力パラメータ 8 3 を取得し、その入力パラメータ 8 3 は、特定のマイクロバルブを閉じるためのパラメータ、その加熱器、及び加熱制御リードかつ任意の選択的なセンサからの信号をモニタリングするためのコネクタを識別する。また、入力パラメータは、マイクロバルブの閉機能のための“オープン”にしなければならない現在のマイクロバルブ状態を含んでいる。（マイクロバルブがすでに閉である場合、この閉機能は単に抜け出る。）

50

【0173】

次に、ステップ84で、(リード79、80を活性化することによって)加熱器HTR2と側流路77とを温度 T_2 にわずかに、しかし十分に、前記プラグが溶融するためプラグ76の温度を溶融する以上に(例えば、 $1^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 以上)制御する。プラグ溶融でその後または同時に、ステップ85で、加熱器HTR1を、十分なガス圧力が溶融したプラグを出口流路77から制御された流路78へ移動するために生成される時間、温度 T_1 に制御する。好ましくは、 $T_1 > T_2$ である。この圧力は、前記プラグを流路78に移動するのに十分に規定された時間遅延86の間、維持される。あるいはまた、プラグに関する位置センサが利用(例えば、HTR3に関する熱センサ)可能な場合、プラグの十分な移動がセンシングされるまで遅延が続く。

10

【0174】

そのとき、ステップ87で、HTR2を非活性にし、その温度があるプロセッサのベースライン温度 T_0 の許容範囲内に戻るまで待つ。その結果、プラグは再び凝固する。ベースライン温度への復帰は、センサによってセンシングされるか、十分な時間遅延の後に仮定されるかの何れかである。プラグが凝固された後、ステップ88で、同様に、HTR1とガス貯蔵器75との温度をベースラインに戻す。流路77からのプラグの動きによってガス量は大きくなるので、マイクロバルブが開いているときよりも閉じているときに、ベースライン温度で、貯蔵器75の中には比較的低いガス圧力がある。

【0175】

制御された流路78が凝固されたプラグでブロックされているので、いまマイクロバルブは閉じている。ステップ89で、マイクロ流体プロセッサの現在の状態を記述するデータに、マイクロバルブの状態が閉として印される。

20

【0176】

マイクロバルブを開ける動作が図6Bに示されており、クローズ状態のマイクロバルブを描いている。図6Aは、オープン状態のマイクロバルブを描いている。そして、図6Dは、マイクロバルブの開機能のステップを描いている。いつものように、この機能は、まず入力パラメータ90を取得する。これらのパラメータは、ステップ及びモニタリングコネクタを識別し、閉状態を表示する(その他では、この機能は単に抜け出る)。まず、この機能は、加熱器HTR2と側流路77とを温度 T_2 に制御し、HTR3と制御された流路78を温度 T_1 に制御する。前述したように、 T_1 と T_2 は両方とも、プラグの溶融点を超えている。したがって制御された流路78のプラグ76は、溶融するとともに、閉じているマイクロバルブからガス貯蔵器75に残っている比較的低い圧力の影響のある下で、側流路77へ引き戻される。これらの加熱器は、プラグが側流路77に戻るのに十分な時間遅延91の間、活性化される。あるいはまた、プラグの位置センサが利用可能(例えば、HTR2に関連した熱センサ)な場合、プラグの動きがセンシングされるまで、その遅延は続く。

30

【0177】

最後に、加熱器HTR2とHTR3は、非活性にされ、そして、出口流路の熱に近い温度が、(温度モニタリングによる、または時間遅延によるの何れかで)ベースラインの範囲内に戻るまで、ステップ92は続く。最後に、マイクロバルブの状態が、出口流路77及びブロックされていない制御された流路78に凝固されたプラグが閉であるとして印される。

40

【0178】

以下の記載では、図6A、Bのように、3つの加熱器及び少なくとも4つのリードを備えた説明の替わりに、1つの加熱器と1組のリードを概略的に示したものであるが、これに制限されるものではない。

【0179】

(光学的検出器の機能)

流路から反応結果のどんな物理的除去もなく、マイクロ流体プロセッサの外部で容易に実行されることから、マイクロ流体プロセッサの反応または解析に関する結果は、光学セン

50

シングで行われるのが好ましい。あるいはまた、マイクロ流体プロセッサが反応結果に関して分離した機構を含んでいる場合、分離した構成要素の検出が、光学手段によってなされることが好ましい。光学的センシングは、錯乱した入射放射線、または生成された蛍光性の放射線などに依存する。また、本発明は、放射線による反応や解析の励起を供給する。

【0180】

基本的な光学検出構成要素及び制御機能が、図11A、Bに示されている。図11Aは、マイクロ液滴のmd1の光学センシングに関する典型的な構成要素を備えたマイクロ流体プロセッサの限定部分165を示している。そしてそれは、主流路167の疎水性領域h1へ隣接する安定した位置として示されている。光構成要素は、（例えば、DAQボードのレーザダイオードからの）入射放射線をmd1に導くための放射線コンダクタ166、及び（例えば、DAQボードフォトダイオードへ）解析に関するマイクロ液滴1からの放射線を導くための放射線コンダクタ169を含んでいる。md1から導かれた放射線は、錯乱した放射線、蛍光性の放射線などである。レンズ168は、集めて、焦束し、波長をフィルタリングするなどの放射線に関する要素を概略的に示している。また、センシングされたマイクロ液滴を通る放射線の通り道を2重にするため、主流路に隣接して反射板が置かれる。このような反射板は、例えば、干渉フィルターまたは二色性ミラーのような波長に基づく属性を選択的に有している。

【0181】

限定部分165は、マイクロ流体プロセッサの平面外の光コンダクタを実質的に垂直に配置して示し、かつプロセッサの厚さを通る光を通過している、実質的に垂直の描写である。また、この部分は、マイクロ流体プロセッサの平面内の光コンダクタを実質的に水平に配置して示し、かつプロセッサの1つの流路のみを通る光を通過している、実質的に水平の描写である。さらに、光コンダクタは、目標に近い最後の方向に方向転換することのためだけに、（水平的に）プロセッサの平面に実質的に実行する。

【0182】

図11Bは、アクチュエータレベルの光センシング機能を示している。この機能は、特定の光センシングアクチュエータを識別するパラメータ170を取得することによって開始し、その結果、DAQボードのマイクロプロセッサは、放射線の生成、及び識別された光検出センサのために正しいコネクタに接続する検出構成要素を制御する。次に、入力放射線コンダクタは171であり、生じた放射線はセンシングされた172である。

【0183】

完全に外部でなす他の検出方法は、外部に適用された磁性（NMR）または電磁場、或いは光検出器によるこれらの場を組合せに基づくものだが、本発明のマイクロ流体プロセッサにおいて用いられるのが好ましい。この場合、場を生成する構成要素は、マイクロ流体プロセッサやDAQボード（またはDAQボード筐体）に置かれ、制御機能を識別し、制御機能によって活性化されなければならない。

【0184】

（マイクロ液滴の移動機能）

マイクロ液滴の移動機能は、殆どのマイクロ流体プロセッサに存在するであろう重要な構成レベル機能である。この機能は、マイクロ液滴を第1の位置から第2の位置へ移動させる。そのために、マイクロ流体プロセッサの歩みは、マイクロ液滴が移動した第1の構成から第2の構成へ前進し、第2の位置に存在する。このマイクロ液滴の移動機能、及び他のマイクロ液滴レベルの移動機能は、初期及び最後のマイクロ液滴位置が安定であるときに確実に働く。それらは、マイクロ液滴が安定位置に正しく位置付けられていることを、現在のプロセッサ構成を記述するデータが表示しているとき、呼び出されるだけかまたは作用するだけでいるのが好ましい。前述したように、安定位置は、例えば、流路内の疎水性領域によって、または流路の局所構成によって確立される。

【0185】

経路のマイクロ液滴運動は、一般的にはマイクロ流体プロセッサにおけることが好ましい

10

20

30

40

50

が、熱制御された機械的な力を要求する。そして、この機械的な力は、圧力生成アクチュエータにより圧力生成されたガスである。マイクロ液滴運動は、その運動圧力が例えば、外部のプロセッサへの通気口によって発散されるときに停止する。また、その運動は、（圧力生成アクチュエータを非活性にして接続された）供給されるよりも大きな運動力を要求する疎水性領域によって停止させられる。

【0186】

マイクロ液滴運動は、図7Aに示され、初期位置96におけるマイクロ液滴95を描写している。図7Bは、最終位置97におけるマイクロ液滴95を描写している。そして、図7Cは、マイクロ液滴運動機能のステップを描写している。前記図（及びこの後の図）におけるマイクロバルブは、1つの加熱器のみで概略的に表示されている。

10

習慣的に、移動機能のステップ100は、移動するマイクロ液滴95ここではバルブ1とバルブ2とHTR1、それらの空間的關係、及びそれらのステップリードまたは外部コネクタに関する部本構成を識別するパラメータを取得する。典型的な構成の場合、初期のマイクロ液滴位置96は、側流路から通気口1へちょうど超えたところであって、駆動圧力を発散するために主流路98からアクセス可能な通気口1をそのままにしながら、バルブ1が開状態で先の移動後に安定している位置となる。あるいはまた、（図示していないが）初期安定位置は、流路98の疎水性領域、バルブ1、通気口1によって定義され、かつ、接続する側流路は、マイクロ流体プロセッサに存在していない。

【0187】

既知の電流、マイクロ流体プロセッサ構成が、プロセッサに存在するマイクロ液滴全ての位置を記録するので、マイクロ液滴95は、初期安定位置96に正確に存在するように入力構成データに基づいて規定される。位置96にマイクロ液滴が存在しない場合、この機能がなすべきことは何も無く存在することになる。先の機能の結果としてマイクロ液滴95が位置96に存在するときのみ、本運動機能は高レベルの機能によって呼び出される。

20

【0188】

次に、ステップ101は、（バルブ1が存在してあらかじめ開いている場合、マイクロ流体プロセッサ構成の状態データによって規定されるように）バルブ1を閉じるため、及び（あらかじめ閉じている場合、その状態データによって規定されるように）バルブ2を開けるため、アクチュエータレベルのマイクロバルブ機能と呼び出すことによって、マイクロ液滴運動のためのマイクロバルブを準備する。そのとき、ステップ102は、アクチュエータレベルの圧力生成機能102と呼び出すことによって、あらかじめ規定された圧力を生成する。

30

【0189】

（生成された圧力が流路98の左側に発散されず、流路98が位置97の右側で“開”でありことを仮定するならば、）生成された圧力は、用いられた圧力が通気口2を通過して外へ発散される最後の位置97まで、マイクロ液滴を右に移動させる。マイクロ液滴自身は、接続する側流路の疎水性の防護によって入り靴の通気口2から保護される。マイクロ液滴がその最後の位置に到達するとき、103の時間遅延後、ステップ104は非活性のHTR1によって圧力生成機能を停止する。活性圧力生成期間は、あらかじめ選択された時間間隔として規定され、プロセッサ構成に選択的に依存する。あるいはまた、マイクロ液滴位置センサが使用可能（例えば、熱型センサまたは光方センサ）の場合、ステップ103は、マイクロ液滴が最後の位置でセンシングされるまで待つ。選択的なステップとして、ステップ105は、バルブ1及びバルブ3をマイクロ液滴が運動する前の状態に戻すためのマイクロバルブ機能と呼び出す。

40

【0190】

最後に、マイクロ流体プロセッサ構成データにおけるマイクロ液滴位置がステップ106に更新されて、一連の動作が完了する。

【0191】

（マイクロ液滴の計量機能）

構成レベルのマイクロ液滴計量機能は、マイクロ流体プロセッサに導入された、通常は数

50

が少なく、正確に知られた大きな量の流体（反応物、サンプルなど）から、より好ましい既知で小さな流体の新たなマイクロ液滴を形成する。

【0192】

流体は、手作業の変換手段（例えば、ビベット）によって、または自動変換手段（例えば、ロボット）によって外部ソースからポートを介してプロセッサに導入される。ポートは、様々な流体変換手段（例えば、洗浄器、ビベット）を受け入れるためにマイクロ流体プロセッサ上に準備される。図8Cは、洗浄器に合わせた外部ポートを示している。ポート1は、穴がけられた膜113（例えば、自己密封、ゴムのような素材）で覆われ、かつマイクロ流体プロセッサ内の流路110に接続された流体貯蔵器114を含んでいる。この図は、穴のあいた膜113と、流体がすでにポートへ導入された洗浄器115を示している。この膜は、注入された流体が逆流することなくプロセッサへ浸透することを保証している。ビベットの場合、貯蔵器114の形状は、流体変換のビベット先端にぴったり密封するように合わせられる。

10

【0193】

好ましい実施形態において、一般的にはガス圧力によって、新たなマイクロ液滴が、大きな量から絞り込まれることにより計量される。図8Aにマイクロ液滴計量を示す。ここでは、計量の前の初期の構成が示されている。図8Bは、新たに計量されたマイクロ液滴112による最後の構成を示している。図8Cは、計量制御機能のステップを示している。図8Aは、疎水性領域h1によって形成された安定位置まで流路110が満たされるように、（図8Cに示すポートのような）ポート1を通して導入された流体標本111を示している。疎水性領域h2は、HTR1への側流路の中へ流体が入り込むことを阻止している。バルブ1が初期状態では開であるので、過剰な流体は通気口1を通して排出され、そして、バルブ2が初期状態では開であるので、過剰なガスが通気口2を通して排出される。流路110は設計され、つまり、図示するような相対的な大きさを有し、その結果、過剰な液体が通気口1に拡大する前に、流体標本111が疎水性のパッチを拡大できるように、流体標本111は、放出口1への側流路にあるよりも大きな毛管力を有する。この流路サイズの構成は、疎水性領域h1によって形成された安定位置をさらに安定化させる。

20

【0194】

いつものように、ステップ120で、計量動作は開始し、計量の構成要素、その状態、その配置、中所、及びその信号線や外部コネクタを識別する。選択ステップとして、ステップ121は、緒器状態では開でない場合、アクチュエータレベルのマイクロバルブ機能手段によってバルブ1とバルブ2を開ける。次に、計量機能は、マイクロ液滴が計量される流体標本のローディングのために待つ（ステップ122）。このローディングは、ユーザの装置へ供給された（及びDAQボードへ伝送された）外部の手作業信号により表示されたり、またはロボットローディングの遂行により自動的に表示されたり、または、内部センサが流路110の疎水性領域h1に隣接する流体の存在を検出することができるまで供給される。

30

ステップ103は、マイクロバルブの閉機能呼び出すことによってバルブ1を閉じ、その結果、殆どの流体が通気口1から排出されなくなる。

【0195】

ステップ124は、（HTR1を活性化する）アクチュエータレベルの圧力生成機能呼び出すことによって圧力を生成する。この圧力生成は、（圧力センサが使用可能であれば）あらかじめ規定された圧力、あるいはまた、あらかじめ規定された計量温度に制御される。生じたガス圧力は、圧力生成器への側流路の出口と、あらたなマイクロ液滴を形成する安定位置での標本の終わりとの間にある標本111の長さLを絞り込む。計量されたマイクロ液滴の量は、長さLと、流路110の交わり部分とによって規定される。

40

【0196】

ここで図8Bを参照すると、生成された圧力は、前述したマイクロ液滴の動作機能の方法で、さらに新たなマイクロ液滴112を、通気口2への側流路をちょうど超えた位置117に移動するように作用する。バルブ2が開いているので、生成された圧力は通気口2か

50

ら発散する。ステップ125と126は、あらかじめ規定された時間遅延のあと、圧力生成を止めるか、あるいはまた、その後、マイクロ液滴112が、(マイクロ液滴位置センサによって)位置117にセンシングされる。最後に、選択なステップが、さらなるガスの放出を防ぐためにバルブ2を閉じ、それにより、新たなマイクロ液滴が、流体標本111を再結合することを維持する。バルブ1は、初期状態に戻る。

最後に、ステップ127は、(標本111と同一の)新たなマイクロ液滴の圧力、位置、及び構成を反映させるために、マイクロ流体プロセッサの構成を更新する。

【0197】

(マイクロ液滴の混合機能)

特に生物学的分子の単純な拡散は非常にゆっくりしていて、物理的な接触における隣接したマイクロ液滴のためにさえ実用的でないことから、異質のマイクロ液滴を効果的に混合することは有用である。一般的に、流路サイズや液滴の粘性からみて、マイクロ液滴の混合は、マイクロ液滴の混合を誘起するために十分に急速な動きでなされる。マイクロ液滴の速さは、内部の臨界速さに等しいかまたは超えるものであるのが好ましい。好ましい実施形態では、マイクロ液滴レベルの混合機能は、その動きが十分に速い方法でのマイクロ液滴レベルの動作機能と呼び出す。これは、圧力生成器を活性化することにより実現され、その圧力生成器は、マイクロ液滴を移動させるための機械的な力を供給する。その結果、生成された圧力は、急速な動きを生じさせる十分に高いレベルの速さを引き起こす。特定の粘性を有するマイクロ液滴の混合が、様々なサイズの流路内で起こるようにするための圧力生成器の熱を適切にすることは、実験にもとづいて容易に規定され、この混合機能による使用のために記憶される。

【0198】

混合を要求する異質のマイクロ液滴は、様々な理由のために生じる。通気口図9A~9Cは、隣接した2つのマイクロ液滴に異なる2つの流体標本を計量した結果としての異質なマイクロ液滴の形態を示している。図9Aは、第1の流体の標本131と、第2の流体の標本132とをローディングした後、マイクロ液滴を計量する前の、計量1及び計量2という2つのサブアセンブリを計量する際の一部を示している。(図8A、Bは、このような計量サブアセンブリが満たされている様子を示したものである。)圧力生成熱のHTR1及びHTR2は、これら2つの計量サブアセンブリの一部である。次に、図9Bは、標本131から計量された後、位置133内にあるマイクロ液滴md1を示している。次に、図9Cは、標本132から計量された後、位置133内にあるマイクロ液滴md2を示している。Md2は、md1に隣接して位置付けられていて、これら2つのマイクロ液滴は、事実上、異質で単一のマイクロ液滴を形成する。

【0199】

混合機能は、混合に先立つ構成を描画した図9Cに示されている。図9Dは、混合後の構成を描画している。そして図9Eは、ステップ137の実際の混合機能と同様、前述した、混合する異質のマイクロ液滴を準備するための混合準備ステップ135、136を描画している。これまでのように、ステップ138は、混合するサブアセンブリの構成要素(ここでは、2つの混合サブアセンブリの一部分)の識別子、制御線、及び混合されるマイクロ液滴の位置を含む必要な入力パラメータを取得する。

【0200】

この場合、マイクロ液滴混合のための圧力は、混合構成要素に存在する圧力生成器の何れかまたは両方によって生成される。ステップ139は、(先の計量ステップの結果として常に開き状態である)バルブ1を閉じ、必要ならばバルブ2を開けるアクチュエータレベルのマイクロバルブ機能と呼び出す。次に、ステップ140は、マイクロ液滴の混合を生じさせる重要な温度(混合温度)に加熱されたHTR1及びHTR2のいずれかまたは両方を使用しながら、圧力を急速に生成するアクチュエータレベルの圧力生成機能と呼び出す。ステップ141は、マイクロ液滴md3が位置134に達するまで時間遅延し(またはそのときセンシングする)、そして、ステップ142はmd3の背後のバルブ2を閉じる。

10

20

30

40

50

最後に、ステップ144は、新たなマイクロ液滴の（混合された）位置及び構成を反映するため、マイクロ流体プロセッサ構成を更新する。

【0201】

（好ましい反応機能）

一般的に、意図した反応または解析のために、正しい構成で作られたマイクロ液滴を準備する。反応にとって、このマイクロ液滴は、残りのマイクロ流体プロセッサで蒸発または意図しない相互作用を避けるために隔離され、その反応が意図したように進むために規定された温度に調整される。顕著なポリメラーゼチェーン反応（PCR）は、マイクロ液滴が規定された温度プロトコルを介して巡回的に繰り返されることを要求する。他の反応は、マイクロ流体プロセッサの反応領域に存在することを必要とする（固体の）触媒を要求する。さらに、反応は、放射線のシミュレーションを要求する。以下の記述は、限定するものではなく、規定された温度での反応においてであるが、当業者であれば、温度プロトコル、触媒、放射線シミュレーションなどをいかに準備するかを容易に理解できるものである。

【0202】

したがって、前述した好ましい実施形態の場合、反応は、隔離される制御可能に加熱された流路領域内で、或いは、マイクロ液滴が移動及び隔離され得る制御可能に加熱された貯蔵器内で、残りのマイクロ流体プロセッサの結果より実行される。図10Aは、制御可能な加熱器HTR1、及び隔離されたバルブのバルブ1、バルブ2を備えた流路150内の（触媒を欠いた）反応領域156を典型的に示している。例えば、側流路151は制御可能な通気口につながるので、領域156は、マイクロ液滴の安定位置となる。（同様の安定位置が、とりわけ図1で議論されている。）あるいはまた、適切に置かれた疎水性領域が、この安定位置を定義している。

【0203】

反応制御機能が、図10Cに示され、反応前の反応領域156を描画している。図10Dは、反応過程における反応領域を描画している。そして、10Eは、反応制御機能のステップを描画している。ステップ157は、マイクロ流体プロセッサ構成、反応のための温度プロファイル、反応領域、及びその制御線とコネクタとを形成する構成要素の識別子を含むパラメータを取得する。取得した構成から、この機能は、結果としてまたはマイクロ流体プロセッサステップの前に、正しい構成を有するマイクロ液滴が、反応領域に位置付けられているかをチェックする。位置付けられていない場合、この機能は、おそらくエラー識別子とともに存在する。次に、ステップ158は、バルブ1とバルブ2を閉じることによって、反応領域156を隔離するアクチュエータレ場ル野マイクロバルブ機能と呼び出す。ステップ159は、前述した熱プロトコルを実行する。いかなるマイクロ液滴もこの機能によって変換されないで、その構成は、反応が実行されていることを表示している範囲にだけ更新される必要がある。

【0204】

完了した反応は、マイクロ流体処理の最終結果であり、この場合、結果として生じたマイクロ液滴の内容がセンシングされるか、或いは、それは中間反応となつてこの場合、マイクロ液滴はさらに処理される。

【0205】

次に、典型的に好ましい構成である熱制御されたマイクロ流体プロセッサを簡単に説明する。例えば、図10Bは、プレート152及びトッププレートに対して密封した状態で位置付けられ結合された並行底プレート155からのプロセッサの全体構成を描画した、図10Aにおける線10A-10Bに沿った断面を示している。このプレートは、シリコン、プラスチックポリマー、ガラスなどである。流路150のような流路は、機械加工され、エッチングされ、或いは1つのプレートで他に定義される。ここで、底プレートは実質的に平らであるのだが、頂上プレートはマイクロ液滴が処理されるよう扱われた壁面を有している。特に、疎水性（または親水性）の流路領域は、プレートの結合前の処置によって定義される。リード154のような電気的な構成要素及びリード線は、エッチングさ

10

20

30

40

50

れていない実質的に平らなプレートに置かれるのが好ましく、流路の中に挿入される絶縁層 153 によって覆われる（また必要ならば、基礎となる）。リード線は、例えば、アルミニウムのような絶縁材質を蒸発させる。絶縁層は、セラミックまたは例えば、シリコン二酸化物のようなポリマーである。光コンダクタは、プレート結合の後でプロセッサに接続された光ファイバーから作られる。その構成方法は、半導体製造で用いられる石版技術分野で良く知られた方法から適応される。例えば、米国特許番号 6048734 号、6057149 号を参照されたい。

【0206】

（統合されたデバイス動作機能）

前述したマイクロ液滴レベル機能は、多くの異なる反応または解析を実行する多くの異なるタイプのマイクロ流体プロセッサに関するユーザレベルの反応制御機能を生成するために組み合わせられる。本発明に従った制御機能の構成またはプログラミングは、非常に簡略化される。というのは、計量する、移動する、混合する、または反応するような化学及び生物学におなじみの実験機能を特定するマイクロ液滴レベル機能を直観により認識するのにだけ注意を払うことが必要とされるからである。ここのマイクロ流体プロセッサ構成要素及びそれらの一連の制御の詳細は、それら全てが低レベルのマイクロ流体プロセッサ制御を実行する際に共同して機能する構成要素レベル、アクチュエータレベル、及びマイクロ液滴レベル制御機能の階層的構成によって隠される。制御型マイクロ流体プロセッサのデジタル性質から、この階層的制御は可能である。

【0207】

これらの優位性が、図 1 に示された好ましい熱制御柄マイクロ流体プロセッサに関するユーザレベルの反応制御機能によって示されている。このプロセッサは、とりわけ、サンプル及び幾つかの PCR 試薬を含む第 1 のマイクロ液滴を計量することによって、残りの PCR 試薬を含む第 2 のマイクロ液滴を計量することによって、2 つのマイクロ液滴を混合することによって、混合されたマイクロ液滴での PCR 温度プロトコルを実行することによって、及び反応結果を検出することによって、単純 PCR のサンプル解析を実行する能力がある。

【0208】

より詳細には、図 12 は、ホストシステムに入力されたユーザ命令によって制御された、ユーザレベルの PCR 反応制御機能を示している。ユーザがホスト装置に命令を入力すると、ステップ 175 は、反応ステップ機能を開始する。次に、ステップ 177、178 は、反応が実行されるマイクロ流体プロセッサのデータ説明を含む入力パラメータを取得する。前述したように、この説明データは、マイクロ流体プロセッサ自身によって供給されたり、またはプロセッサがデータベースへこのようなデータのキーを供給する。

【0209】

この機能は、構成要素、アクチュエータ、及び後述するマイクロ液滴レベル機能によって要求されたサブアセンブリを識別し、好ましくは、このプロセッサが正確な配置にこれら正確な資源を有しているかを確認する。図 1 のマイクロ流体プロセッサの場合、これらの資源が確認され、かつ計量 1、計量 2、混合 1、及び反応／検出 1 として識別される。次に、計量 1 及び計量 2 サブアセンブリによってパラメータ化された計量マイクロ液滴レベル機能を用いるステップ 177、178 は、PCR 解析及び試薬に関するサンプルを含む、第 1 及び第 2 のマイクロ液滴を計量する。2 つの計量ステップは、マイクロ液滴が計量される反応物を表示する信号が、プロセッサにロードされる間、待つ（例えば、図 8D を参照）。次に、ステップ 179 は、計量されたマイクロ液滴を混合するため、混合 1 サブアセンブリによってパラメータ化された混合マイクロ液滴レベル機能呼び出す。混合されたマイクロ液滴は、反応／検出 1 サブアセンブリの反応領域に位置付けられるので、ステップ 180 は、実行反応マイクロ液滴レベル機能呼び出すことによって反応を実行する。最後に、ステップ 181 は、反応結果のアクチュエータレベル機能呼び出すことによって、反応結果を光学的に解析する。競争反応で、ステップ 182 は、ホストシステムに対して反応結果と競争信号を戻す。例えば、様々に呼び出された機能によって更新され

10

20

30

40

50

るようなマイクロ流体プロセッサ構成データをモニタリングすることによって、この機能の動作の全体にわたり、非同期のホストモニタリングまたは制御 183 が進行の中に存在する。

【0210】

したがって、この典型的な PCR 反応は、高レベルのマイクロ液滴機能に完全に特定される流体。この機能を実行するために調和的にされなければならない個々の構成要素の詳細な動作は、反応制御が表現されるマイクロ液滴機能によってカプセル化されるのが一般的である。

【0211】

代替の実施形態では、反応制御機能は、マイクロ流体プロセッサ説明を取得した後で、意図した反応を実行するのに使用するプロセッサ構成要素自身を規定する。マイクロ液滴が、直接的に接続されていない構成要素間に移動されることを必要とする場合、その制御機能は、必要なマイクロ液滴移動機能呼び出しを挿入する。この判断は、半導体チップの（VHDL のような）高レベルのハードウェア記述言語の中に表現されるハードウェア説明のレイアウト及び記述に類似し、かつ類似の方法によって実行され得る。さらに、当業者にとって明らかな代替の装置もまた、本発明に含まれている。

【0212】

本発明の制御システム及び方法は、生物学及び医学サンプルのあらかじめ規定された解析を実行するマイクロ流体プロセッサを制御することに適用する上で都合がよい。典型的な解析は、生物の疾患状態を表示し、その疾患状態を診断するある核酸またはたんぱく質の存在を判断することを含んでいる。

【0213】

したがって、図 13 は、このような解析例の調整を示している。まず、例えば、ばらばらにしたりふき取りしたりすることによって生物外から、または例えば、生検や外科の標本によって生物の内部から得られたサンプルのような生物学または医学の標本が取得される。次に、サンプルが標本から用意される。これは、前記標本を（細胞外の材料が解析されようとする細胞を除去する）異質の材料から精練するステップと、（細胞内の材料が解析されようとする）細胞を溶解するステップと、（例えば、たんぱく質からの核酸のような）他のタイプから解析される材料を分離するステップとを含んでいる。最後に、用意されたサンプルは、本発明のシステム及び方法による解析に関するマイクロ流体プロセッサへロードされる。

【0214】

これらの実施形態が本発明の幾つかの側面の説明として意図されているので、ここで述べられかつ権利主張した本発明は、本開示した好ましい実施形態による視野に限定されるものではない。任意の等価な実施形態は、本発明の視野内にあると意図されている。実際、ここで示されかつ記載された内容に加えて本発明の様々な修正が、先の記載から当業者にとって明らかであろう。また、このような修正は、付加した請求の範囲の視野内に入るよう意図されている。

【0215】

多数の参考文献が、全目的の参照により、全開示を構成するものとして完全に組み込まれ引用される。さらに、これらの引用文献のどれも、どのような特徴があるかにかかわらず、ここで権利主張した本発明の主題に先立って認められるものである。

【図面の簡単な説明】

【0216】

例えば、図 5 A 及び図 5 B のような、同じ番号の図であるが異なるアルファベット文字がある場合、同一の要素は、同じ符号で引用されている。

【0217】

【図 1】好ましい方法で熱制御された典型的なマイクロ流体デバイスを示す図である。

【図 2】本発明の機能的な階層を示す図である。

【図 3 A - B】本発明の好ましい制御システム構造を示す図である。

10

20

30

40

50

【図4A-C】好ましいマイクロ流体プロセッサに関する制御された熱構成要素の機能を示す図である。

【図5A-B】好ましいマイクロ流体プロセッサに関する圧力生成構成要素の機能を示す図である。

【図6A-D】好ましいマイクロ流体プロセッサに関するマイクロバルブアクチュエータ機能を示す図である。

【図7A-C】好ましいマイクロ流体プロセッサに関するマイクロ液滴動作を示す図である。

【図8A-D】好ましいマイクロ流体プロセッサに関するマイクロ液滴計量機能を示す図である。

【図9A-E】好ましいマイクロ流体プロセッサに関するマイクロ液滴混合機能を示す図である。

【図10A-E】好ましいマイクロ流体プロセッサに関する反応／解析機能を示す図である。

【図11A-B】好ましいマイクロ流体プロセッサに関する光検出アクチュエータ機能を示す図である。

【図12】典型的な反応制御機能を示す図である。

【図13】典型的なサンプル準備方法を示す図である。

10

【図1】

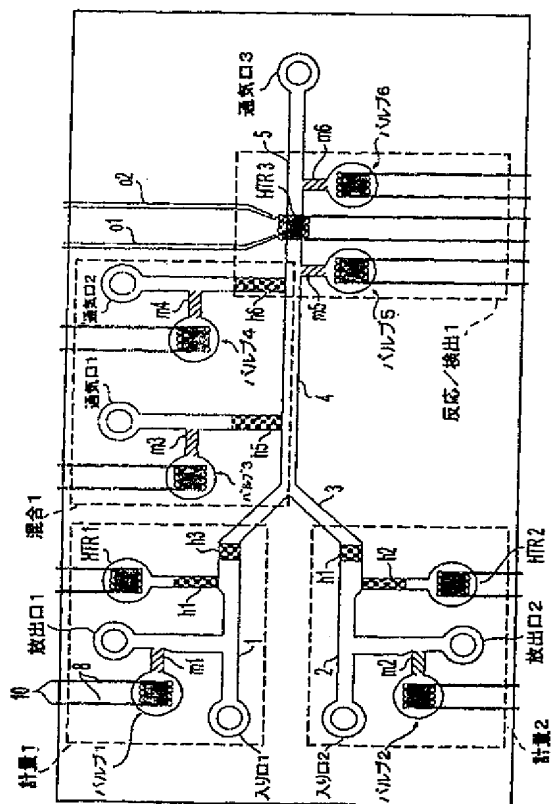


Fig. 1

【図2】

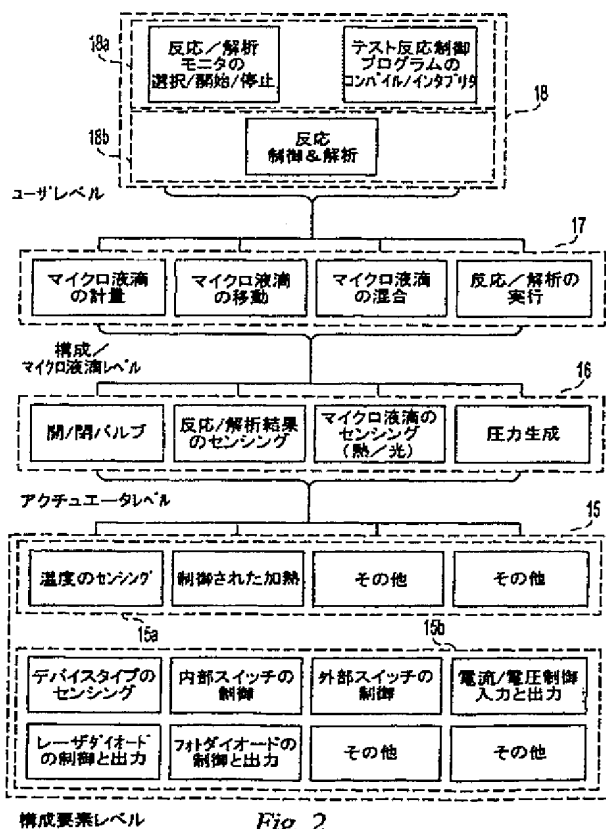


Fig. 2

【図3A】

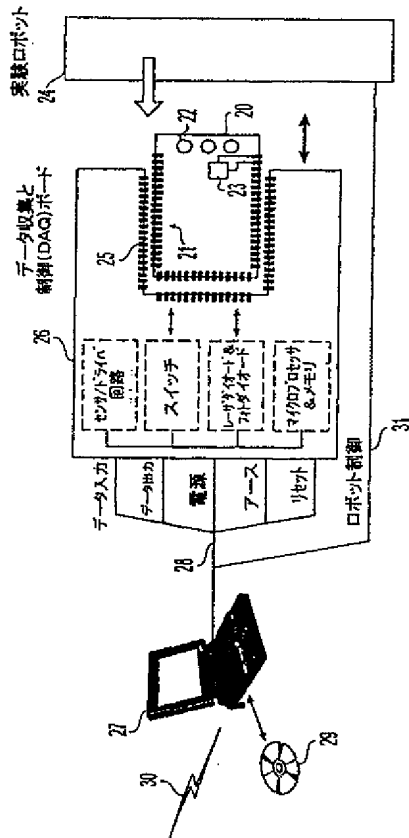


Fig. 3A

【図3B】

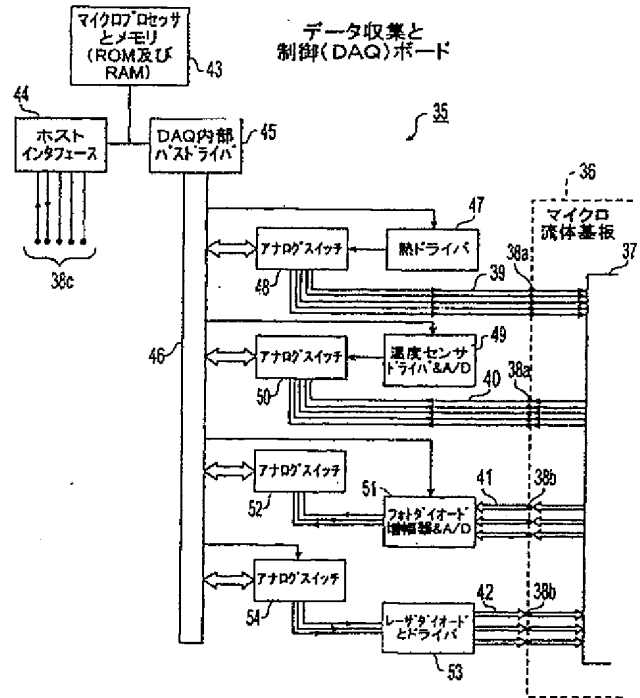


Fig. 3B

【図4A】

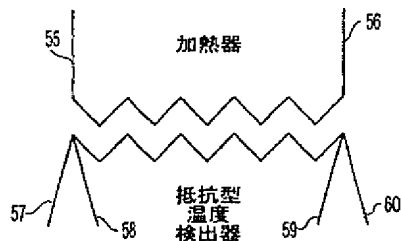


Fig. 4A

【図4B】

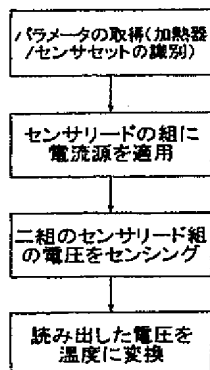


Fig. 4B

【図4C】

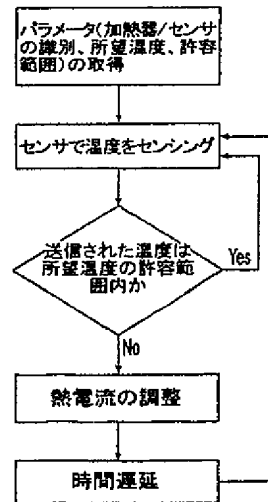


Fig. 4C

【図5B】

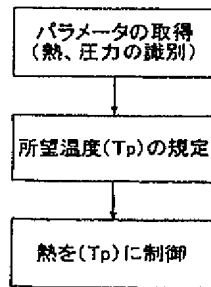


Fig. 5B

【図6C】

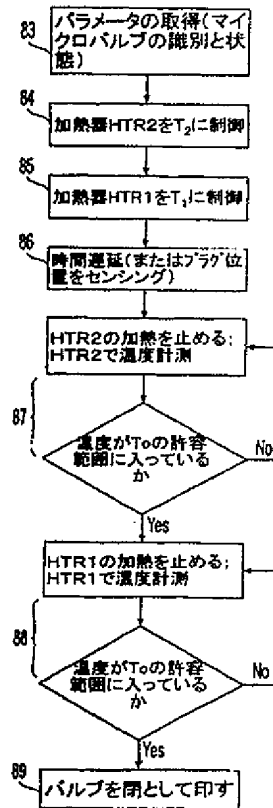


Fig. 6C

【図6D】

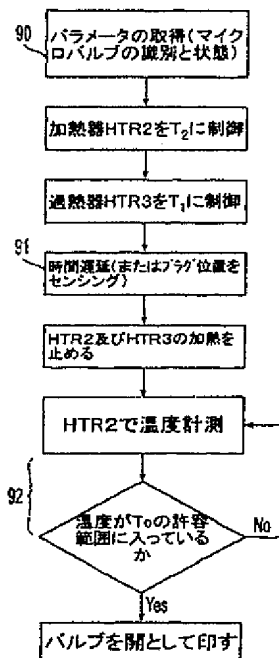


Fig. 6D

【図7A】

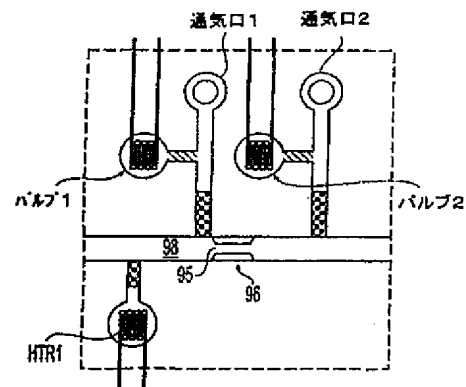


Fig. 7A

【図7C】

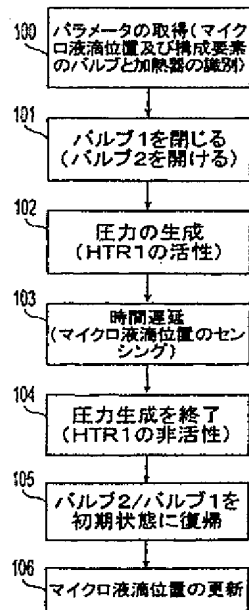


Fig. 7C

【図8A】

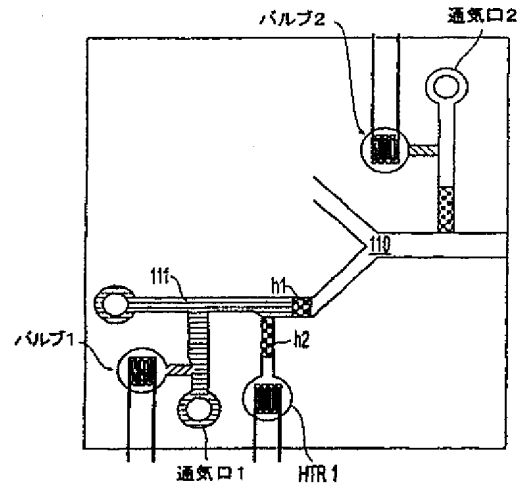


Fig. 8A

【図8C】

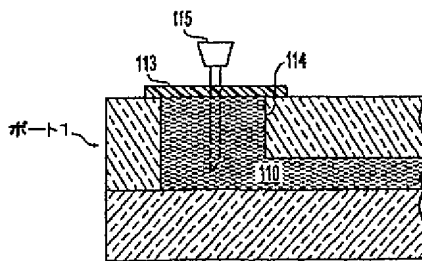


Fig. 8C

【図8D】

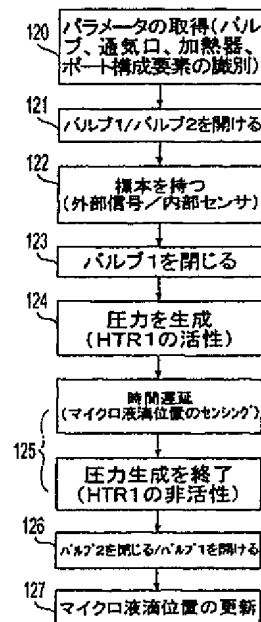


Fig. 8D

【図9A】

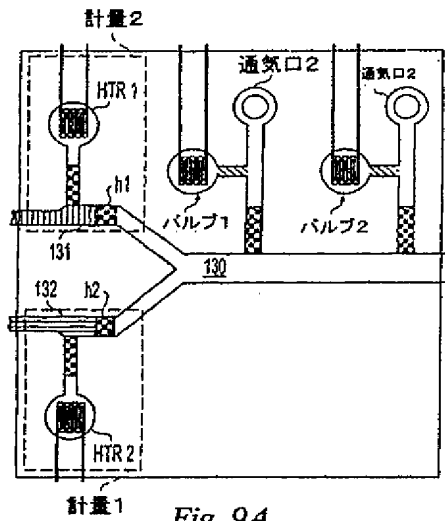


Fig. 9A

【図9C】

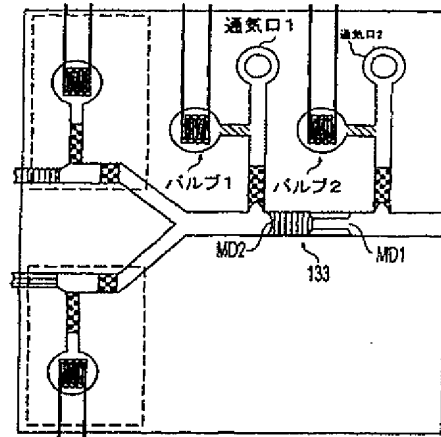


Fig. 9C

【図9D】

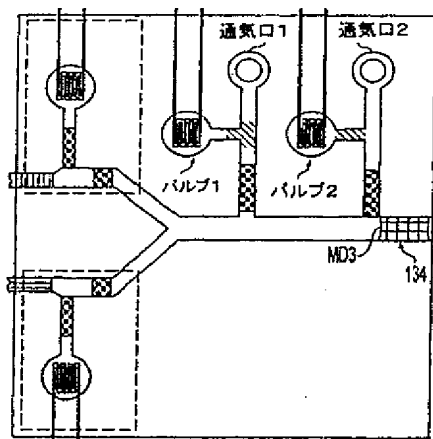


Fig. 9D

【図9E】

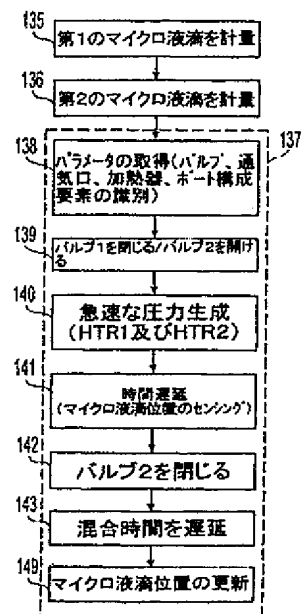


Fig. 9E

【図10A】

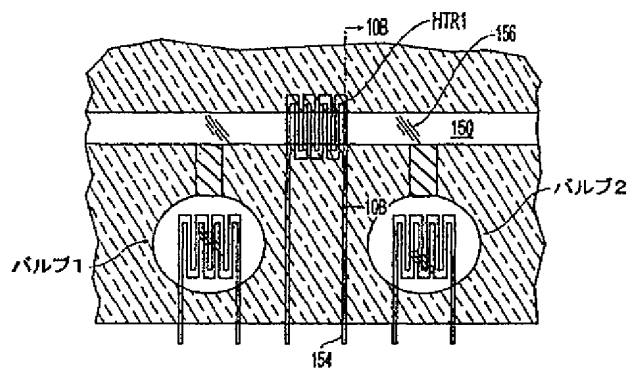


Fig. 10A

【図10C】

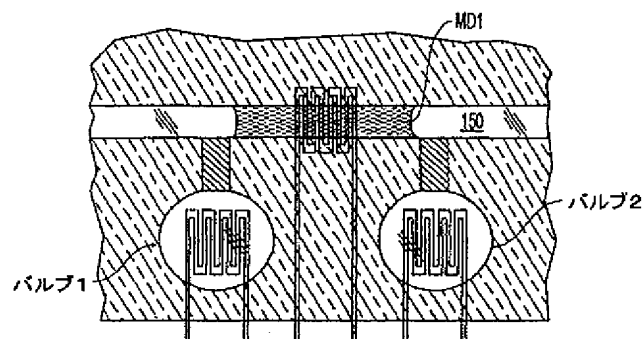


Fig. 10C

【図10E】

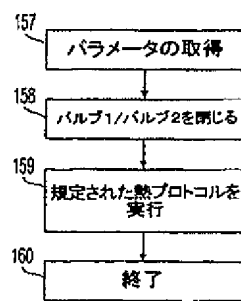


Fig. 10E

【図11B】

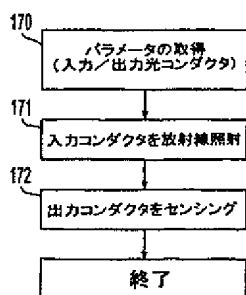


Fig. 11B

【図12】

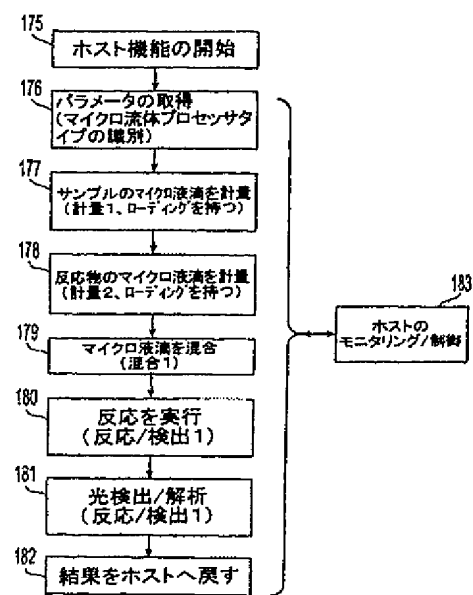


Fig. 12

【図13】

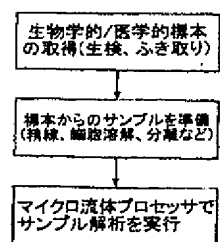


Fig. 13